



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:

- Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
- Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.

2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

KAJIAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI ULKUS DIABETIK DI IRNA PENYAKIT DALAM RSUP DR. M.DJAMIL PADANG

TESIS



**ANGGIE HATANTA
1021213130**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2013**

Kajian Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi Ulkus Diabetik di Irna Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang

Oleh: Anggie Hatanta, S.Farm., Apt

(Di bawah bimbingan Prof. Dr. Marlina, MS., Apt dan Prof. Dr. dr. H. Nasrul Zubir, Sp.PD-KGEH)

UNIVERSITAS ANDALAS

RINGKASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang tepat terutama untuk pasien infeksi ulkus diabetik sehingga tercapai hasil terapi yang diinginkan.

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan studi *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berupa catatan rekam medik pasien. Subjek penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosa menderita infeksi ulkus diabetik yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2011 – Februari 2013. Subjek penelitian yang dipilih adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien yang menderita infeksi ulkus diabetik yang mendapatkan resep antibiotik, pasien dirawat sampai mendapatkan persetujuan dokter untuk pulang. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien pulang dengan paksa dan catatan rekam medik pasien tidak lengkap. Sampel diambil secara *total sampling* berdasarkan populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2011 – Februari 2013, sehingga didapatkan sebanyak 50 data pasien. Metode yang digunakan dalam mengkaji penilaian kualitas penggunaan antibiotik dianalisis dengan menggunakan kategori Gyssens dkk dan penilaian kuantitas penggunaan antibiotik menggunakan metode ATC/DDD dari WHO.

Dari total 50 pasien jumlah pasien laki-laki berjumlah 23 orang, dan jumlah pasien perempuan 27 orang dengan persentase laki-laki 46% dan perempuan 54% dengan usia terbanyak berasal dari golongan usia antara 41-60 tahun sebesar 74%, usia lebih dari 60 tahun sebesar 18% dan usia 21-40 tahun 8%. Waktu yang dibutuhkan untuk perawatan pasien mempunyai rentang waktu rawatan 11-20 hari sebesar 48%, rentang waktu 21-30 hari sebesar 22%, rentang waktu 0-10 hari 14% dan rawatan lebih dari 41 hari sebesar 4%. Lama menderita diabetes yang dialami pasien terbanyak pada rentang waktu 0-5 tahun dengan jumlah 24 pasien dengan persentase sebesar 48%.

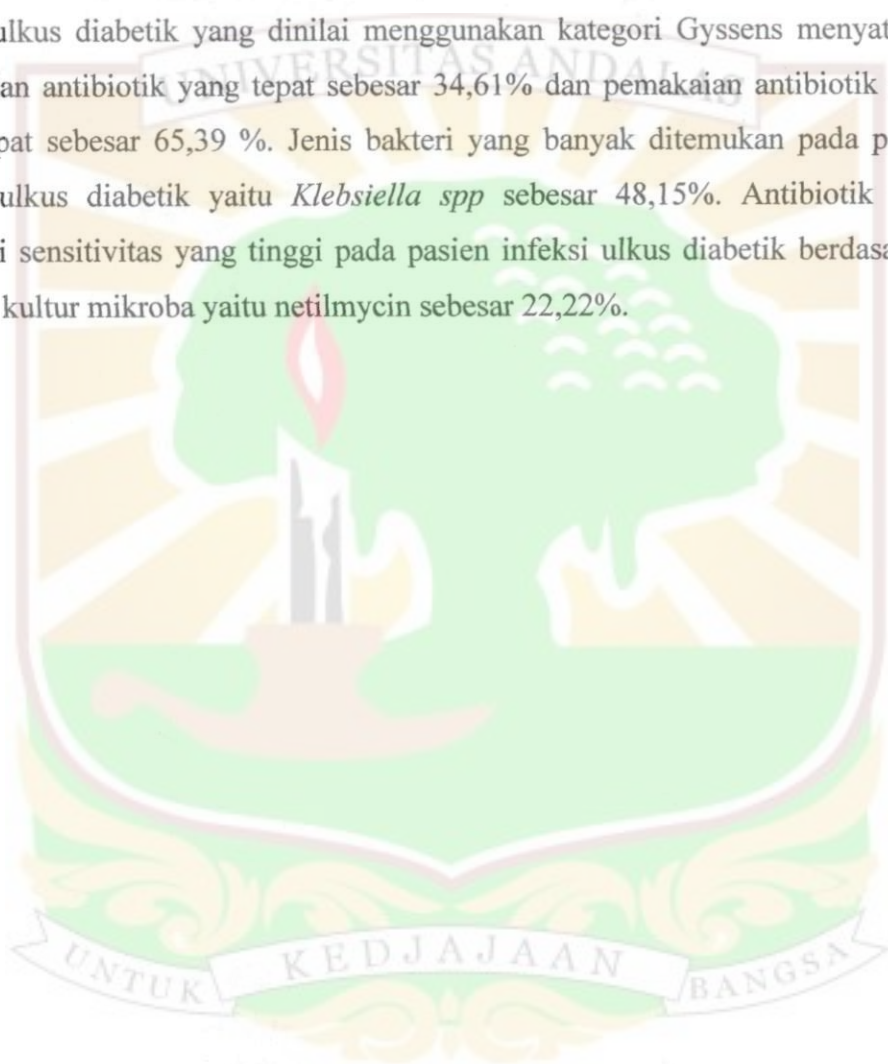
Dari total 50 data pasien yang ada, 52% pasien infeksi ulkus diabetik dilakukan uji untuk mengetahui jenis mikroba yang menginfeksi ulkus pasien berupa pemeriksaan kultur mikroba, sedangkan sisanya 48% pasien tidak dilakukan kultur mikroba. Jenis antibiotik yang digunakan mulai dari urutan penggunaan terbanyak yaitu ceftriaxon 36,90%, metronidazol 21,36%, ciprofloxacin 14,56%, cefotaxim 11,65%, meropenem 8,73%, co-amoxyclav 1,94%, azitromycin 1,94%, gentamycin 0,97%, amoxicilin 0,97% dan ceftazidim 0,97%. Bakteri yang paling banyak ditemukan dari hasil kultur yaitu *Klebsiella spp* sebesar 48,15%, *Staphylococcus aureus* sebesar 18,51%, *Pseudomonas aeruginosa* sebesar 18,51%, *Proteus spp* sebesar 11,11% dan *Escheria coli* sebesar 3,70%.

Hasil dari penggunaan antibiotik secara kuantitas yaitu ceftriaxon parenteral 58,010 DDD/100 pasien-hari, metronidazol parenteral 30,547 DDD/100 pasien-hari, cefotaxim parenteral 12,040 DDD/100 pasien-hari, meropenem parenteral 10,846 DDD/100 pasien-hari, azithromycin oral 2,653 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin parenteral 2,189 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin parenteral 1,410 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin-clavulanat acid parenteral 1,095 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin oral 0,915 DDD/100 pasien-hari dan gentamycin parenteral 0,348 DDD/100 pasien-hari.

Kualitas penggunaan antibiotik dilakukan menggunakan metode Gyssens 2005 didapatkan kategori IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama) sebesar 46,15%, diikuti kategori 0 (penggunaan antibiotik tepat/bijak) sebesar 34,61%, kategori IVa (ada antibiotik lain yang lebih efektif) sebesar 11,53%, kategori IVc

(ada antibiotik lain yang lebih murah) sebesar 3,84% dan kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik) sebesar 3,84%.

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan antibiotik terbanyak yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik berdasarkan perhitungan dengan metode ATC/DDD dari WHO yaitu ceftriaxon parenteral sebesar 58,010 DDD/100 pasien-hari. Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik yang dinilai menggunakan kategori Gyssens menyatakan pemakaian antibiotik yang tepat sebesar 34,61% dan pemakaian antibiotik yang tidak tepat sebesar 65,39 %. Jenis bakteri yang banyak ditemukan pada pasien infeksi ulkus diabetik yaitu *Klebsiella spp* sebesar 48,15%. Antibiotik yang memiliki sensitivitas yang tinggi pada pasien infeksi ulkus diabetik berdasarkan hasil uji kultur mikroba yaitu netilmycin sebesar 22,22%.



RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 06 Maret 1986 di Kota Jambi, sebagai anak pertama dari tiga bersaudara dari ayah Solihin dan ibu Hafsah, dengan isteri bernama dr. Mustika Andam Sari. Penulis menamatkan SD pada tahun 1998 di Kota Jambi, SMP tahun 2001 di Kota Jambi dan SMU pada tahun 2004 di Kota Jambi. Penulis melanjutkan pendidikan dan meraih gelar Sarjana Farmasi pada Universitas Andalas di Padang tahun 2011 dan memperoleh gelar Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas di Padang tahun 2012.

Pada tahun 2011 penulis melanjutkan pendidikan Magister Farmasi pada Program Studi Farmasi Peminatan Farmasi Komunitas dan Klinis Program Pascasarjana Universitas Andalas di Padang.



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis dengan judul **“Kajian Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Ulkus Diabetik Di Irna Penyakit Dalam Rsup Dr. M. Djamil Padang”** adalah hasil kerja/karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja/karya orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan.

Jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Juli 2013

Yang membuat pernyataan


(Anggie Hatanta, S.Farm, Apt)



"Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan laut (menjadi tinta). Di tambahkan kepadanya tujuh laut (lagi) sesudah (kering)nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (di tulis-kkan) kalimat Allah, sesungguhnya Allah Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana". (Q.S. Al Luqman : 27)

Ya Rabb

Terima kasih atas nikmat dan rahmat-Mu yang agung ini. Sebuah perjalanan panjang dan gelap...telah Kau berikan secercah cahaya terang. Meskipun hari esok penuh teka-teki dan tanda tanya yang aku sendiri belum tahu pasti jawabanya. Kini aku tersenyum dalam iradat-Mu. Kini baru kumengerti arti kesabaran dalam penantian.....sungguh tak kusangka ya Rabb. Kau menyimpan segita makna dan rahasia, sungguh berarti hikmah pemberian-Mu.

Jari takkan indah tanpa mentari dan rembulan, begitu juga hidup takkan indah tanpa tujuan, harapan serta tantangan. Meski terasa berat, namun manisnya hidup justru akan terasa, apabila semuanya terlahi dengan baik, meski harus memerlukan pengorbanan. Dengan kerendahan hati, kupersembahkan karya kecil ini kepada kedua manusia perkasa dan berhati salju Ayahanda Sofitn dan Ibunda Hafsa, tiada yang dapat kuberkan agar setara dengan pengorbanamu padaku, kasih sayangmu tak pernah bertepi cintamu tak pernah berujung...tiada kasih seindah kasihmu, tiada cinta semurni cintamu, terimalah keberhasilan berwujud gelar persembahanku sebagai bukti cinta dan tanda baktiku. Buat adikku Yuda Hafdena & Inga Hafacenta terimakasih telah menjadi pelita dihidupku.

Kebahagian ini tidak lengkap tanpa dukungan, semangat dan doa dari mertua tercinta Ayahanda drs.H. Asrizal & Malano, M.Si dan Ibunda Hj. Rja Ferinda Rosza, S.Pd serta kakak ipar drg. Aestetika & drg Yudi Riza, adik Ipar Emil Prasetyo & Denayozza.

Penyempurna dari semuanya, dengan penuh cinta kupersembahkan karya ini untuk Istri tercinta dr. Mustika Andam Sari, wanita penyempurna hidup, bidadari yang menghiasi hari-hariku selama mencari makna kehidupan, wanita dengan penuh kesetiaan dan kesabaran. Karena dirimu Ky mampu menyelesaikan ini semua..

Terima Kasih Cinta...

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan hidayah-Nya hingga penulis dapat menyusun tesis ini yang berjudul **“KAJIAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN INFEKSI ULKUS DIABETIK DI IRNA PENYAKIT DALAM RSUP DR. M. DJAMIL PADANG”** Tesis ini ditulis sebagai syarat untuk memperoleh gelar Magister Farmasi pada Program Pascasarjana Universitas Andalas Padang.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Ibu Prof Dr. Marlina, MS, Apt sebagai ketua komisi pembimbing serta kepada Bapak Prof. Dr. dr. H. Nasrul Zubir, SpPD, KGEH-FINASIM sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dukungan, serta kritik dan saran dalam penulisan tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada :

1. Bapak Direktur Program Pascasarjana, Ketua Program Studi Farmasi, Dekan Fakultas Farmasi serta Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang yang telah memberikan kesempatan dan ilmu pengetahuan serta pengalaman yang sangat berharga selama penulis mengikuti program pendidikan Magister Farmasi Komunitas dan Klinik.
2. Bapak Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang serta para staf di Bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Instalasi Rekam Medik yang telah memberikan izin dan bantuan penyediaan fasilitas kepada penulis dalam melakukan penelitian.

3. Bapak Prof. Dr. H. Helmi Arifin, MS, Apt., Bapak Dr. Husni Mukhtar, MS, Apt., Bapak Dr. H. Yufri Aldi, MS, Apt., Ibu Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt., Ibu Dr. Suhatri, MS, Apt., Ibu Prof. Hj Armenia, MS, Apt., dan Ibu dra. Rustini, MS, Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penulisan tesis ini.
4. Tak lupa pula ucapan terima kasih penulis persembahkan untuk orang tua, istri dan keluarga tercinta atas segala dukungan moril dan materil yang tak terhingga kepada penulis. Semoga segala kebaikan dan ketulusan yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal dari Allah SWT. Amin ya Rabbal'alamin.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, dengan hati terbuka penulis akan menerima segala saran dan kritikan yang membangun yang diperlukan untuk kesempurnaan tesis ini. Mudah-mudahan hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Padang, Juli 2013

Penulis

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Kerangka konsep penelitian	5
1.3 Rumusan Masalah	5
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.4.1 Tujuan Umum	6
1.4.2 Tujuan Khusus	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Melitus.....	8
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus.....	8
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	8
2.1.3 Gejala dan Tanda-Tanda Diabetes Melitus	12
2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus	13
2.1.5 Faktor Risiko Diabetes Melitus	14
2.1.6 Penatalaksanaan Diabetes Melitus	15
2.1.7 Komplikasi Diabetes Melitus	18
2.1.8 Obat Anti Diabetes	20
2.2 Ulkus Diabetik	69
2.2.1 Pengertian Ulkus Diabetik	69
2.2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetik	69
2.2.3 Tanda dan Gejala	70
2.2.4 Patogenesis Ulkus Diabetik	71
2.2.5 Diagnosis Ulkus Diabetik	72

2.2.6 Penilaian Ulkus Kaki Diabetik	73
2.2.7 Status Infeksi	73
2.2.8 Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap meningkatnya kerentanan pasien Diabetes Melitus terhadap infeksi	75
2.2.9 Mikroba penginfeksi ulkus diabetik	78
2.2.10 Manajemen Ulkus Diabetik	86
2.3 Antibiotik	91
2.3.1 Definisi Antibiotik	91
2.3.2 Penggolongan Antibiotik	91
2.3.3 Resistensi Antibiotik	95
2.3.4 Penggunaan Antibiotik dalam Klinik	98
2.3.5 Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat	100
2.3.6 Evaluasi Penggunaan Antibiotik	101
2.3.6.1 Tujuan Evaluasi Penggunaan Antibiotik	101
2.3.6.2 Penilaian kuantitas penggunaan Antibiotik	101
2.3.6.3 penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik	110
2.3.7 Antibiotik yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik ...	111

III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian	155
3.2 Populasi dan sampel	155
3.2.1 Populasi	155
3.2.2 Sampel	156
3.3 Tempat dan waktu penelitian	156
3.4 Defenisi Operasional	157
3.5 Instrumen penelitian	157
3.5.1 Sumber data	158
3.5.2 Teknik pengumpulan data	158
3.6 Pengolahan dan Analisis Data	158
3.6.1 Pengolahan Data	158
3.6.2 Analisa Data	159
3.7 Rancangan penelitian	160

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil	161
4.2 Pembahasan	168
4.2.1 Kuantitas penggunaan antibiotik	173
4.2.2 Kualitas penggunaan antibiotik	176

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	181
5.2 Saran	181

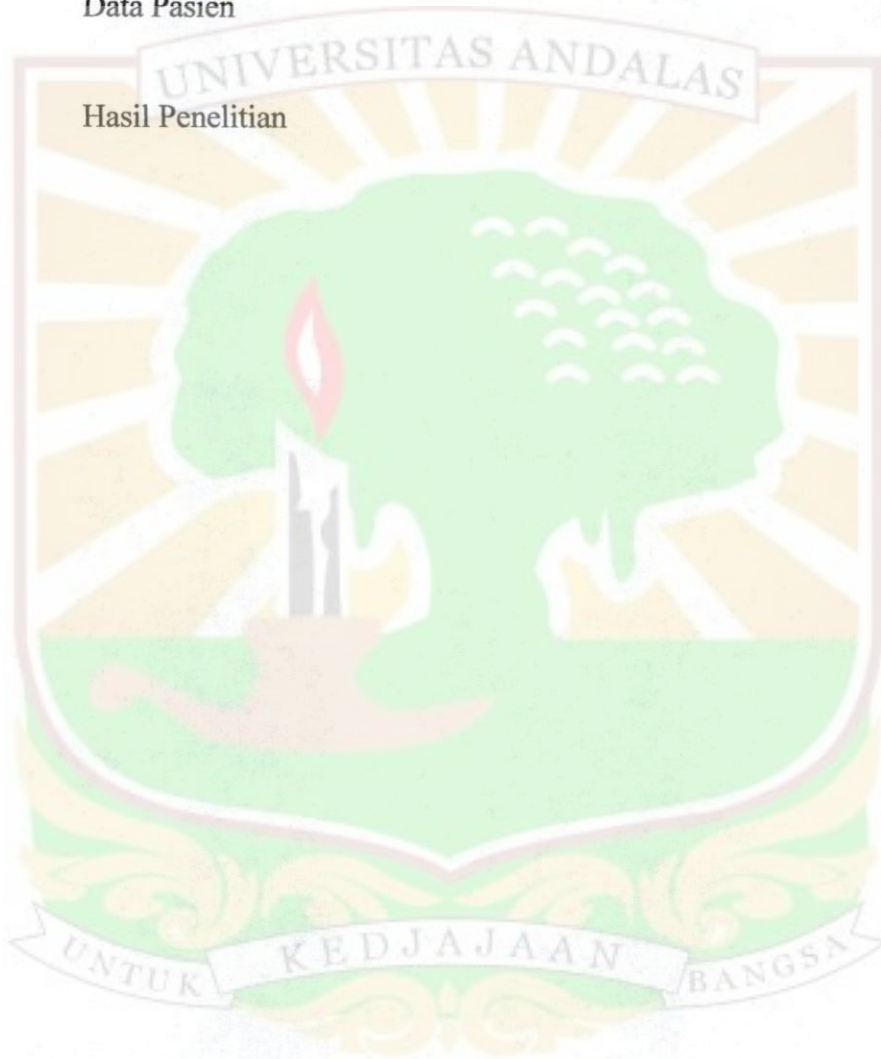
DAFTAR PUSTAKA	183
-----------------------------	-----

LAMPIRAN	187
-----------------------	-----



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik (<i>Gyssens Classification</i>)	187
2	Data Pasien	189
3	Hasil Penelitian	214



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus Menurut WHO tahun 2000	11
2	Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus Menurut ADA 2007	11
3	Klasifikasi Ulkus Diabetik berdasarkan <i>University of Texas Classification System</i>	70
4	Antibiotik Empiris yang disarankan pada ulkus kaki diabetik terinfeksi	90
6	Definisi Operasional	157
7	Distribusi Penggunaan antibiotik berdasarkan usia	162
8	Distribusi antibiotik yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik	165
9	Data pasien infeksi ulkus diabetik	189
10	Data penggunaan antibiotik dan hasil kultur mikroba pada pasien infeksi ulkus diabetik	206
11	Data kualitas penggunaa antibiotik	214
12	Kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang	220
13	Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M Djamil Padang berdasarkan kategori Gyssens	221

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Skema Kerangka Konsep Penelitian	4
2	Skema Rancangan Penelitian	160
3	Distribusi jenis kelamin subjek penelitian Kajian penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Ulkus Diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP DR.M. Djamil Padang	162
4	Distribusi masa rawatan pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang	163
5	Distribusi lama pasien menderita diabetes melitus	163
6	Distribusi pemeriksaan kultur mikroba pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang	164
7	Distribusi bakteri yang ditemukan dari hasil kultur	165
8	Distribusi antibiotik yang sensitif	166
9	Distribusi tindakan bedah pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang	167
10	Distribusi keadaan pulang pasien pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP DR.M.Djamil Padang	167
11	Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik (<i>Gyssens Classification</i>)	187

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan kelainan yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) serta gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut, apabila dibiarkan tidak terkendali dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler jangka panjang (Soegondo, 1998; Hadisaputro & Setyawan, 2007).

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003 penduduk Indonesia yang berusia diatas 20 tahun sebesar 133 juta jiwa, maka pada tahun 2003 diperkirakan terdapat penderita diabetes melitus di daerah urban sejumlah 8,2 juta dan di daerah rural sejumlah 5,5 juta. Selanjutnya berdasarkan pola pertumbuhan penduduk diperkirakan pada tahun 2030 akan terdapat 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun, maka diperkirakan akan terdapat penderita diabetes melitus sejumlah 12 juta di daerah urban dan 8,1 juta di daerah rural (PERKENI, 2006).

Salah satu komplikasi penyakit diabetes melitus yang sering ditemukan adalah kaki diabetik, yang bermanifestasikan sebagai ulkus, infeksi dan gangren. Gambaran komplikasi menahun dari diabetes melitus yang tersering ditemukan adalah neuropati perifer yang jumlahnya berkisar antara 10% - 60% dari jumlah pasien diabetes melitus. Akibat dari neuropati perifer ini adalah timbulnya ulkus.

Penderita diabetes melitus mempunyai resiko 15% terjadinya ulkus kaki diabetes pada masa hidupnya (Suyono, 2004; Cahyono, 2007).

Ulkus diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena adanya komplikasi makroangiopati sehingga terjadi vaskuler insufisiensi dan neuropati, yang lebih lanjut terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, serta dapat berkembang menjadi infeksi yang disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob (Djokomoeljanto, 1997; Green, 1997; Misnadiarly, 2006).

Ulkus diabetik jika tidak segera mendapatkan pengobatan dan perawatan, maka akan mudah terjadinya infeksi yang segera meluas dan dalam keadaan yang lebih lanjut memerlukan tindakan amputasi. Imunodefisiensi atau imunokompromais adalah fungsi sistem imun yang menurun atau tidak berfungsi dengan baik. Fungsi masing-masing komponen sistem imun humoral maupun selular atau keduanya dapat terganggu baik oleh sebab congenital maupun sebab yang didapat. Pada diabetes melitus akan terjadi keadaan imunodefisiensi dimana berbagai mikroorganisme (kuman, virus, parasit, jamur) yang ada di lingkungan maupun yang sudah ada dalam tubuh penderita, yang dalam keadaan normal tidak patogenik atau memiliki patogenisitas rendah, dalam keadaan imunodefisiensi dapat menjadi invasif dan menimbulkan berbagai penyakit. Oleh karena itu, penderita yang imunodefisiensi mempunyai risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi yang berasal dari tubuh sendiri maupun secara nosokomial disbanding dengan yang tidak imunodefisiensi. Prevelensi penderita ulkus diabetika di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32% dan ulkus diabetika merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80%

untuk pasien Diabetes Melitus (Djokomoeljanto, 1997; Misnadiarly, 2006; Riyanto, 2007).

Antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Berbagai studi menemukan bahwa sekitar 40-62% antibiotik digunakan secara tidak tepat antara lain untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak memerlukan antibiotik. Pada penelitian kualitas penggunaan antibiotik diberbagai bagian rumah sakit ditemukan 30% sampai dengan 80% tidak didasarkan pada indikasi (Hadi, 2009; Permenkes, 2011).

Penggunaan antibiotik yang tidak tepat akan memberikan dampak negatif, salah satunya adalah meningkatnya kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik. Dampak negatif lain diantaranya meningkatkan toksisitas, efek samping antibiotik tersebut, serta biaya rumah sakit yang meningkat. Untuk penggunaan antibiotik yang rasional diharapkan dapat memberikan dampak positif antara lain mengurangi morbiditas, mortalitas, kerugian ekonomi, dan mengurangi kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik (Kakkilaya, 2008)

Intensitas penggunaan antibiotik yang relatif tinggi menimbulkan berbagai permasalahan dan merupakan ancaman global bagi kesehatan terutama resistensi bakteri terhadap antibiotik. Selain berdampak pada morbiditas dan mortalitas, juga memberi dampak negatif terhadap ekonomi dan sosial yang sangat tinggi. (Permenkes, 2011).

Dalam rangka menekan kesalahan penggunaan antibiotik serta mempromosikan penggunaan antibiotik yang rasional maka sangat diperlukan peran farmasis dalam mengkaji penggunaan antibiotik di lingkungan rumah sakit.

Adapun bentuk kajian yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan penilaian terhadap penggunaan antibiotik, baik secara kualitas maupun kuantitas.

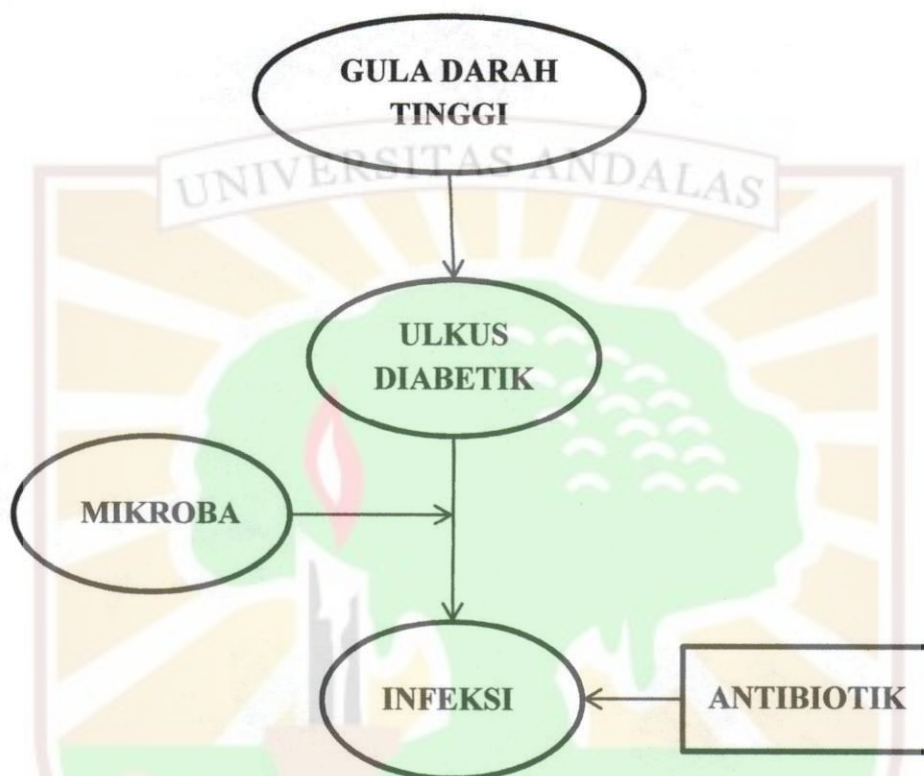
Penilaian secara kuantitas merupakan suatu perhitungan jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif dan melalui studi validasi. Adapun metode yang dapat digunakan melalui perhitungan DDD per 100 hari rawat (DDD per 100 bed days) (Bina Yanfar, 2011; Permenkes, 2011).

Penilaian secara kualitas merupakan cara untuk mengkaji ketepatan penggunaan antibiotik, yang dapat dilakukan menggunakan metoda Gyssens, penilaian dilakukan dengan melihat rekam pemberian antibiotik dan rekam medik pasien, serta penilaian dilakukan dengan mempertimbangkan kesesuaian dosis (gejala klinis dan hasil laboratorium), indikasi, regimen dosis, keamanan dan harga (Bina Yanfar, 2011; Permenkes, 2011).

Bertitik tolak dari hal tersebut diatas, maka dilakukan penelitian ini untuk dapat mengkaji penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang, sehingga pada akhirnya penelitian ini dapat dijadikan bahan untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang tepat.

1.2 Kerangka Konsep Penelitian

Adapun kerangka konsep dalam penelitian ini dapat ditunjukkan pada gambar berikut :



Gambar 1. Skema Kerangka Konsep Penelitian

1.3 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang?
2. Bagaimana kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang?

3. Bagaimana tingkat sensitivitas antibiotik yang ada terhadap mikroba yang terdapat pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengkaji penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang
- b. Untuk mengetahui kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang
- c. Untuk mengetahui sensitivitas antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang
- d. Untuk mengetahui jenis mikroba yang terdapat pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Bagi Rumah Sakit, hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai bahan masukan untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang tepat di Rumah Sakit dr. M. Djamil Padang sehingga terapi yang diharapkan tercapai.
- b. Bagi peneliti, penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman lapangan tentang penggunaan antibiotik pada pasien Ulkus Diabetik dan pengalaman belajar untuk dapat memahami kaedah penelitian.
- c. Bagi dunia pendidikan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya dalam bidang farmasi klinik.
- d. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan pembandingan atau sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk memperoleh hasil yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kelainan yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi normal (hiperglikemia) serta gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut, apabila dibiarkan tidak terkendali dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler jangka panjang (Soegondo, 1998; Hadisaputro & Setyawan, 2007).

Diabetes melitus adalah suatu sindrom dengan terganggunya metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin (Guyton & Hall, 2007).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus yang dianjurkan oleh PERKENI adalah yang sesuai dengan anjuran klasifikasi Diabetes Melitus *American Diabetes Association* (ADA) 2007 (PERKENI, 2006; ADA, 2007).

Klasifikasi etiologi Diabetes Melitus, menurut ADA 2007 adalah sebagai berikut:

a. Diabetes tipe 1.

Yaitu terjadinya destruksi sel beta, yang umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut, diabetes tipe 1 dapat dibagi 2:

- 1) Autoimun.
- 2) Idiopatik.

b. Diabetes tipe 2.

Bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin).

c. Diabetes tipe lain.

1) Defek genetik fungsi sel beta :

- *Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY).*
- DNA mitokondria.

2) Defek genetik kerja insulin.

3) Penyakit eksokrin pankreas.

- Pankreatitis.
- Tumor/ pankreatektomi.
- Pankreatopati fibrokalkulus.

4) Endokrinopati (penyakit yang diakibatkan kelainan pada sistem endokrin)

- Acromegali

Yaitu pembesaran abnormal tulang ekstremitas yang disebabkan oleh hipersekresi hormon pertumbuhan dari hipofisis setelah dewasa.

- Sindroma Cushing

Yaitu sindrom yang disebabkan berbagai hal seperti obesitas, impaired glucose tolerance, hipertensi, diabetes mellitus dan disfungsi gonadal yang berakibat pada berlebihnya rasio serum hormon kortisol.

- Feokromositoma

Yaitu suatu tumor yang berasal dari sel-sel kromafin kelenjar adrenal, menyebabkan pembentukan katekolamin yang berlebihan.

- Hipertiroidisme

Yaitu aktivitas kelenjar tiroid yang berlebihan, ditandai oleh peningkatan laju metabolik, gondok dan gangguan sistem saraf otonom dan metabolisme kreatinin.

5) Karena obat/ zat kimia.

- Pentamidin, asam nikotinat.
- Glukokortikoid, hormon tiroid.
- Tiazid, dilantin, interferon alfa dan lain-lain.

6) Infeksi: rubella kongenital, sitomegalovirus.

7) Sebab imunologi yang jarang: antibodi insulin.

8) Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan Diabetes Melitus:

- Sindrom Down,
- Sindrom Klinefelter,
- Sindrom Turner dan lain-lain.

d. Diabetes Melitus Gestasional

Tabel 1. Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus WHO Tahun 2000

1.	Normo-glikemia, bila GDP < 110 mg/dl atau GD2JPP < 140 mg/dl
2.	IFG atau IGT, bila FPG > 110 mg/dl dan IFG < 126 mg/dl, atau GD2JPP > 140 mg/dl dan IGT < 200 mg/dl
3.	Diabetes, bila FGP > 126 mg/dl atau GD2JPP > 200 mg/dl atau ditemukannya gejala-gejala Diabetes dengan konsentrasi glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dl

Tabel 2. Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus menurut ADA 2007

1.	Gejala klasik Diabetes Melitus dengan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/ dl (11.1 mmol/L). Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah: poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
2.	Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/ dl (7.0 mmol/L). Puasa adalah pasien tak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
3.	Kadar glukosa darah 2 jam PP ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air
Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau Diabetes Melitus, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT atau GDTP tergantung dari hasil yang dipeoleh :	
TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L). GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl(5,6-6,9 mmol/L)	

2.1.3. Gejala dan Tanda-Tanda Diabetes Melitus

Gejala dan tanda-tanda Diabetes Melitus dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik.

a. Gejala Akut Penyakit Diabetes Melitus

Gejala penyakit Diabetes Melitus dari setiap penderita bervariasi bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun sampai saat tertentu.

1) Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi serba banyak (Poli), yaitu:

- Banyak makan (polifagia).
- Banyak minum (polidipsia).
- Banyak kencing (poliuria).

2) Bila keadaan tersebut tidak segera diobati, akan timbul gejala:

- Banyak minum.
- Banyak kencing.
- Nafsu makan mulai berkurang/ berat badan turun dengan cepat (turun 5–10 kg dalam waktu 2 – 4 minggu).
- Mudah lelah.
- Bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik. (Tjokroprawiro,1998; WHO,2000; Manaf,2009)

b. Gejala Kronik Diabetes Melitus

Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita Diabetes Melitus adalah sebagai berikut:

- Kesemutan.
- Kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum.

- Rasa tebal di kulit.
- Kram.
- Capai.
- Mudah mengantuk.
- Mata kabur, biasanya sering gantiacamata.
- Gatal di sekitar kemaluan terutama wanita.
- Gigi mudah goyah.
- Mudah lepas kemampuan seksual menurun, bahkan impotensi.
- Para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg. (Suyono, 1996; Tjokroprawiro, 1998; Darmono, 2009).

2.1.4. Patogenesis Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu:

- a. Rusaknya sel-sel β pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia tertentu, dll).
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
- c. Desensitas/kerusakan reseptor insulin (*down regulation*) di jaringan perifer (Manaf, 2009).

Apabila di dalam tubuh terjadi kekurangan insulin, maka dapat mengakibatkan:

- a. Menurunnya transport glukosa melalui membran sel, keadaan ini mengakibatkan sel-sel kekurangan makanan sehingga meningkatkan metabolisme lemak dalam tubuh. Manifestasi yang muncul adalah penderita Diabetes Melitus selalu merasa lapar atau nafsu makan meningkat "polifagia".
- b. Menurunnya glikogenesis, dimana pembentukan glikogen dalam hati dan otot terganggu.
- c. Meningkatnya pembentukan glikolisis dan glukoneogenesis, karena proses ini disertai nafsu makan meningkat atau polifagia sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemi. Kadar gula darah tinggi mengakibatkan ginjal tidak mampu lagi mengabsorpsi dan glukosa keluar bersama urin, keadaan ini yang disebut glukosuria. Manifestasi yang muncul yaitu penderita sering berkemih atau poliuria dan selalu merasa haus atau polidipsia (Soegondo, 1998; Manaf, 2009).

2.1.5. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor-faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus tipe 2 terdiri atas (Hadisaputro, 2007; ADA, 2007) :

a. Faktor risiko mayor :

- Riwayat keluarga Diabetes Melitus.
- Obesitas.
- Kurang aktivitas fisik.
- Ras/Etnik.
- Sebelumnya teridentifikasi sebagai IFG (Impaired Fasting Glucose).

- Hipertensi.
- Tidak terkontrol kolesterol dan HDL.
- Riwayat Diabetes Melitus pada Kehamilan.
- Sindroma polikistik ovarium.

b. Faktor risiko lainnya :

- Faktor nutrisi.
- Konsumsi alkohol.
- Kebiasaan mendengkur.
- Faktor stress.
- Kebiasaan merokok.
- Jenis kelamin.
- Lama tidur.
- Intake zat besi.
- Konsumsi kopi dan kafein.

2.1.6. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan pengelolaan Diabetes Melitus adalah:

- a. Tujuan jangka pendek yaitu menghilangkan gejala/keluhan dan mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian darah.
- b. Tujuan jangka panjang yaitu mencegah komplikasi, mikroangiopati dan makroangiopati dengan tujuan menurunkan mortalitas dan morbiditas (PERKENI, 2006).

Prinsip pengelolaan Diabetes Melitus, meliputi :

a. Penyuluhan

Tujuan penyuluhan yaitu meningkatkan pengetahuan diabetisi tentang penyakit dan pengelolaannya dengan tujuan dapat merawat sendiri sehingga mampu mempertahankan hidup dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

Penyuluhan meliputi :

- Penyuluhan untuk pencegahan primer, ditujukan untuk kelompok risiko tinggi.
- Penyuluhan untuk pencegahan sekunder, ditujukan pada diabetisi terutama pasien yang baru. Materi yang diberikan meliputi : pengertian Diabetes, gejala, penatalaksanaan Diabetes Melitus, mengenal dan mencegah komplikasi akut dan kronik, perawatan pemeliharaan kaki, dll.
- Penyuluhan untuk pencegahan tersier, ditujukan pada diabetisi lanjut, dan materi yang diberikan meliputi : cara perawatan dan pencegahan komplikasi, upaya untuk rehabilitasi, dll.

b. Diet Diabetes Melitus

Tujuan diet pada Diabetes Melitus adalah mempertahankan atau mencapai berat badan ideal, mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal, mencegah komplikasi akut dan kronik serta meningkatkan kualitas hidup (PERKENI, 2006)

Penderita Diabetes Melitus didalam melaksanakan diet harus memperhatikan 3 J, yaitu :

- Jumlah kalori yang dibutuhkan.
- Jadwal makan yang harus diikuti.

- Jenis makanan yang harus diperhatikan.

c. Latihan Fisik (Olah Raga).

Tujuan olah raga adalah untuk meningkatkan kepekaan insulin, mencegah kegemukan, memperbaiki aliran darah, merangsang pembentukan glikogen baru dan mencegah komplikasi lebih lanjut (Riyanto, 2007; Yunir, 2009).

Olah raga meliputi empat prinsip :

1) Jenis olah raga dinamis

Yaitu latihan kontinyu, ritmis, interval, progresif dan latihan daya tahan.

2) Intensitas Olahraga

Takaran latihan sampai 72-87 % denyut nadi maksimal disebut zona latihan. Rumus Denyut Nadi maksimal adalah $220 - \text{Usia}$ (dalam tahun).

3) Lamanya Latihan

Lamanya latihan kurang lebih 30 menit.

4) Frekuensi latihan

Frekuensi latihan paling baik 5 X per minggu.

d. Pengobatan

Diabetisi telah menerapkan pengaturan makanan dan kegiatan jasmani yang teratur namun pengendalian kadar gula darah belum tercapai maka dipertimbangkan pemberian obat. Obat meliputi : Obat Hipoglikemi Oral (OHO) dan insulin. Pemberian Obat Hipoglikemi Oral diberikan kurang lebih 30 menit sebelum makan. Pemberian insulin biasanya diberikan lewat penyuntikan di bawah kulit (subkutan) dan pada keadaan khusus diberikan secara intravena atau

intramuskuler. Mekanisme kerja insulin *short acting*, *medium acting* dan *long acting* (WHO, 2000).

e. Pemantauan Pengendalian Diabetes dan Pencegahan Komplikasi

Tujuan pengendalian Diabetes Melitus adalah menghilangkan gejala, memperbaiki kualitas hidup, mencegah komplikasi akut dan kronik, mengurangi laju perkembangan komplikasi yang sudah ada. Pemantauan dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah puasa dan 2 jam post prandial, pemeriksaan HbA1C setiap 3 bulan, pemeriksaan ke fasilitas kesehatan kurang lebih 4 X pertahun (kondisi normal) dan dilakukan pemeriksaan jasmani lengkap, albuminuria mikro, kreatinin, albumin globulin, ALT, kolesterol total, HDL, trigliserida, dan pemeriksaan lain yang diperlukan (PERKENI, 2006).

2.1.7. Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi-komplikasi pada Diabetes Melitus dapat dibagi menjadi dua yaitu :

1. Komplikasi Metabolik Akut

Komplikasi akut terdiri dari dua bentuk yaitu hipoglikemia dan hiperglikemia. Hiperglikemia dapat berupa, Keto Asidosis Diabetik (KAD), Hiperosmolar Non Ketotik (HNK) dan Asidosis Laktat (AL).

Hipoglikemi yaitu apabila kadar gula darah lebih rendah dari 60 mg % dan gejala yang muncul yaitu palpitasi, takikardi, mual muntah, lemah, lapar dan dapat terjadi penurunan kesadaran sampai koma. Hiperglikemi yaitu apabila kadar gula darah lebih dari 250 mg % dan gejala yang muncul yaitu poliuri, polidipsi

pernafasan kussmaul, mual muntah, penurunan kesadaran sampai koma (Soewondo, 2009).

KAD menempati peringkat pertama komplikasi akut disusul oleh hipoglikemia. Komplikasi akut ini masih merupakan masalah utama, karena angka kematiannya cukup tinggi. Kematian akibat KAD pada penderita Diabetes Melitus tahun 2003 di negara maju berkisar 9–10 %. Data komunitas di Amerika Serikat, Rochester dikutip oleh Soewondo menunjukkan bahwa insidens KAD sebesar 8 per 1000 pasien Diabetes Melitus per tahun untuk semua kelompok umur.

2. Komplikasi Metabolik Kronik

Komplikasi kronik pada dasarnya terjadi pada semua pembuluh darah di seluruh bagian tubuh (Angiopati diabetik). Angiopati diabetik menjadi dua yaitu: makroangiopati (makrovaskuler) dan mikroangiopati (mikrovaskuler), yang tidak berarti bahwa satu sama lain saling terpisah dan tidak terjadi sekaligus bersamaan. Komplikasi kronik Diabetes Melitus yang sering terjadi adalah sebagai berikut:

- a. Mikrovaskuler : Ginjal dan Mata.
 - b. Makrovaskuler : Penyakit jantung koroner, Pembuluh darah kaki, Pembuluh darah otak.
 - b. Neuropati: mikro dan makrovaskuler
 - c. Mudah timbul ulkus atau infeksi : mikrovaskuler dan makrovaskuler
- (Green, 1997; Tjokroprawiro, 2009; Waspadji, 2009).

2.1.8. Obat Anti Diabetes

1) Insulin

Indikasi

- a). DM (Diabetes Melitus) Tipe 1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen oleh sel-sel beta kelenjar pankreas tidak ada atau hampir tidak ada.
- b). DM Tipe 2 kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi diet dan OHO (Obat Hipoglikemia Oral) yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
- c). DM Gestasional dan DM pada ibu hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
- d). DM pada penderita yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.
- e). DM disertai gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
- f). Kontra indikasi atau alergi terhadap OHO.
- g). Ketoasidosis diabetik.
- h). Keadaan stres berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke.
- i). Insulin seringkali diperlukan pada pengobatan sindroma hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Respon individual terhadap terapi insulin cukup beragam, oleh sebab itu jenis sediaan insulin mana yang diberikan kepada seorang pasien dan berapa dosis dan frekuensi penyuntikannya ditentukan secara individual, bahkan seringkali memerlukan penyesuaian dosis terlebih dahulu. Umumnya, pada tahap awal diberikan sediaan insulin dengan kerja sedang, kemudian ditambahkan insulin dengan kerja singkat untuk mengatasi hiperglikemia setelah makan.
- Insulin kerja singkat diberikan sebelum makan, sedangkan Insulin kerja sedang umumnya diberikan satu atau dua kali sehari dalam bentuk suntikan subkutan.
- Semua botol yang memuat sediaan insulin eksogen ditandai dengan huruf yang menyatakan tipe insulin di dalamnya, contoh: regular = R dan Ultralente = U. Namun, karena tidak mudah bagi pasien untuk mencampurnya sendiri, maka tersedia sediaan campuran tetap dari kedua jenis insulin regular (R) dan insulin kerja sedang (NPH), Kecuali dinyatakan lain, penyuntikan dilakukan subkutan (di bawah kulit). Bersihkan kulit pada area yang akan disuntik dengan kapas beralkohol. Cubit atau jepit kulit dengan jari-jari dengan jarak sekitar 7-9 inchi, lalu masukkan jarum suntuk perlahan-lahan di bawah kulit dengan sudut 45-90 derajat. Injeksikan insulin (misalnya tetap di paha atau di lengan) tetapi di tempat yang berbeda, paling tidak 1 inchi jaraknya dari tempat suntikan sebelumnya.

- Jangan menyuntik di tempat yang sama lebih dari satu kali sebulan atau satu kali dua bulan sampai habis, tarik jarum suntik, lalu tekan kulit perlahan (jangan digosok). Jika akan menyuntik lagi, suntik pada area yang sama.
- Untuk aplikasi, jenis jarum suntik yang digunakan harus disesuaikan dengan tipe insulin yang dipakai.
- Berdasarkan kekuatannya, ada dua macam sediaan insulin yang tersedia, yaitu U-100 dan U-500.
Untuk insulin U-100 harus digunakan jarum suntik U-100, demikian pula untuk U-500. Jarum suntik yang digunakan umumnya sekali pakai (disposable).
- Jangan menggunakan jarum suntik bekas, disamping lokasi suntikan lebih sakit juga meningkatkan risiko infeksi.
- Untuk mengurangi terjadinya iritasi lokal pada daerah penyuntikan yang sering terjadi bila insulin dingin disuntikkan, dianjurkan untuk mengguling-gulingkan alat suntik dan botol insulin di antara telapak tangan atau menempatkan botol insulin pada suhu kamar, sebelum digunakan. Botol insulin sebaiknya dikocok perlahan, ke atas dan ke bawah sebelum digunakan, tetapi jangan kocok keras-keras.

Farmakokinetik :

- Absorpsi paling cepat terjadi pada daerah abdomen, diikuti oleh daerah lengan, paha bagian atas, dan bokong.
- Bila disuntikkan secara intramuscular dalam maka absorpsi akan terjadi lebih cepat dan masa kerja lebih singkat.

- Kegiatan jasmani yang dilakukan segera setelah penyuntikan akan mempercepat onset kerja dan juga mempersingkat masa kerja.
- Waktu paruh insulin pada orang normal sekitar 5-6 menit, tetapi memanjang pada penderita diabetes yang membentuk antibodi terhadap insulin.
- Insulin dimetabolisme terutama di hati, ginjal dan otot.
- Gangguan fungsi ginjal yang berat akan mempengaruhi kadar insulin di dalam darah.

Stabilitas dan Penyimpanan

- Insulin harus disimpan sesuai dengan anjuran pabrik.
- Insulin harus disimpan dilemari es pada suhu 2-8°C. Insulin vial Eli Lilly yang sudah dipakai dapat disimpan selama 6 bulan atau sampai 200 suntikan bila dimasukkan dalam lemari es. Vial Novo Nordisk insulin yang sudah dibuka, dapat disimpan selama 90 hari bila dimasukkan lemari es.
- Insulin dapat disimpan pada suhu kamar dengan penyejuk 15-20°C bila seluruh isi vial akan digunakan dalam satu bulan. Penelitian menunjukkan bahwa insulin yang disimpan pada suhu kamar lebih dari 30° C akan lebih cepat kehilangan kekuatannya.
- Pasien dianjurkan untuk memberi tanggal pada vial ketika pertama kali dipakai dan sesudah satu bulan bila masih tersisa sebaiknya tidak digunakan lagi.
- Insulin tidak boleh dibekukan.

- Penfill dan pen yang disposable berbeda masa simpannya. Penfill regular dapat disimpan pada temperatur kamar selama 30 hari sesudah tutupnya ditusuk. Penfill 30/70 dan NPH dapat disimpan pada temperatur kamar selama 7 hari sesudah tutupnya ditusuk.
- Jangan menggunakan sediaan insulin jika warnanya sudah berubah atau sudah mencapai masa kadaluwarsa. Sediaan insulin R harus jernih dan tak berwarna (insulin U-500 berwarna agak kekuningan seperti warna jerami).
- Buang insulin jika larutannya keruh atau mengental.
- Bentuk lain insulin (selain R) umumnya keruh.

Kontraindikasi

Tidak ada data.

Efek Samping

Efek samping terapi insulin yang paling sering terjadi adalah hipoglikemia.

Keadaan ini dapat terjadi akibat :

- o Dosis insulin yang berlebihan.
- o Saat pemberian yang tidak tepat.
- o Penggunaan glukosa yang berlebihan, misalnya olahraga anaerobic berlebihan.
- o Faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan kepekaan individu terhadap insulin, misalnya gangguan fungsi adrenal atau hipofisis.

Interaksi dengan obat

- Hormon pertumbuhan, hormon adrenal, tiroksin, estrogen, progestin dan glukagon bekerja berlawanan dengan efek hipoglikemik dari insulin.
- Guanetidin bekerja menurunkan kadar gula darah.
- Kloramfenikol, tetrasiklin, salisilat, fenilbutazon, bekerja meningkatkan kadar insulin plasma. Pemberian obat-obat ini bersama insulin memerlukan penyesuaian dosis.

Mekanisme Aksi

Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transpor glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya. Disamping fungsinya membantu transpor glukosa masuk ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan mineral.

Insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel. Itu sebabnya, gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan pengaruh negatif dan komplikasi yang sangat luas pada berbagai organ dan jaringan tubuh.

2) **Glibenklamid**

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II ringan-sedang.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Terapi OHO selalu dimulai dari dosis rendah 1 kali pemberian per hari, setelah itu dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat. Dosis awal 2,5 mg bersama sarapan, maksimal 15 mg per hari.

Farmakologi

■ Farmakodinamik :

Memiliki efek hipoglikemik yang poten (200 kali lebih kuat daripada Tolbutamida) sehingga pasien perlu diingatkan untuk melakukan jadwal makan yang ketat. Glibenklamid efektif dengan pemberian dosis tunggal.

■ Farmakokinetik :

Absorpsi OHO sulfonilurea melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral. Setelah diabsorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel. Dalam plasma sebagian besar pada protein plasma terutama albumin (70-99%). pada protein plasma terutama albumin (70-99%). Studi menggunakan glibenklamid yang dilabel radioaktif menunjukkan bahwa, glibenklamid diserap sangat baik ($84 \pm 9\%$).libenklamid diserap sangat baik ($84 \pm 9\%$).

Mula kerja (onset) glibenklamid: kadar insulin serum mulai meningkat 15-60 menit setelah pemberian dosis tunggal. Kadar puncak dalam darah tercapai setelah 2-4 jam. Setelah itu kadar mulai menurun, 24 jam setelah

pemberian kadar dalam plasma hanya tinggal sekitar 5%. Masa kerja sekitar 15 = 24 jam.

Metabolisme glibenklamid sebagian besar berlangsung dengan jalan hidroksilasi gugus sikloheksil pada glibenklamid, menghasilkan satu metabolit dengan aktivitas sedang dan beberapa metabolit inaktif. Metabolit utama (M1) merupakan hasil hidroksilasi pada posisi 4-trans, metabolit kedua (M2) merupakan hasil hidroksilasi 3-cis, sedangkan metabolit lainnya belum teridentifikasi. Semua metabolit tidak ada yang diakumulasi.

Hanya 25-50 % metabolit diekskresi melalui ginjal, sebagian besar diekskresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja. Waktu paruh eliminasi sekitar 15-16 jam, dapat bertambah panjang apabila terdapat kerusakan hati atau ginjal. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih keluar dari serum setelah 36 jam. Glibenklamid tidak diakumulasi di dalam tubuh, walaupun dalam pemberian berulang.

Stabilitas dan Penyimpanan

Stabil jika disimpan dalam keadaan kering, jauh dari sinar matahari langsung.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap glibenklamid atau senyawa OHO golongan sulfonilurea lainnya.
- Ketoasidosis diabetik dengan atau tanpa koma.
- Penggunaan OHO golongan sulfonilurea pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal merupakan kontraindikasi, namun glibenklamid dalam

batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada beberapa pasien dengan kelainan fungsi hati dan ginjal ringan.

- Diperkirakan mempunyai efek terhadap agregasi trombosit.

Efek Samping

- Efek samping OHO golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat.
- Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung.
- Gangguan susunan syaraf pusat berupa sakit kepala, vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya.
- Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulositosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali
- Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia. Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat antidiabetik oral dengan masa kerja panjang.
- Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.

Interaksi dengan obat

- Alkohol: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Analgetika (azapropazon, fenilbutazon, dan lain-lain): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.

3) Acarbose

Indikasi

Sebagai tambahan pada terapi OHO sulfonilurea atau biguanida pada Diabetes mellitus yang tak dapat dikendalikan dengan diet dan obat-obat tersebut. Acarbose terutama sangat bermanfaat bagi pasien DM yang cenderung meningkat kadar gula darahnya segera setelah makan (hiperglikemia postprandial), pasien DM yang diterapi dengan insulin, umumnya akan menurun penggunaan insulinnya jika sudah dikombinasi dengan acarbose. Obat-obat inhibitor alpha-glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat diabetes lainnya, seperti OHO golongan sulfonilurea, metformin, atau insulin.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk mengkonsumsinya bersama segelas penuh air pada suap pertama sarapan/makan.

Farmakologi

- Farmakodinamik

Senyawa-senyawa inhibitor alpha-glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terletak pada dinding usus halus. Enzim-enzim alpha glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks

tidak merangsang sekresi insulin oleh sel-sel β -Langerhans kelenjar pankreas (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

4) **Gliklazid**

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II ringan-sedang yang tidak dapat dikendalikan hanya dengan diet dan olahraga.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Terapi OHO selalu dimulai dari dosis rendah 1 kali pemberian per hari, setelah itu dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat

Dosis awal 40-80 mg 1 kali sehari bersama sarapan, maksimal 240 mg/hari dalam 1-2 kali pemberian Gliklazid dosis rendah dapat diberikan 1 kali sehari, sebelum atau bersama sarapan, dosis tinggi diberikan dalam dosis terbagi.

Farmakologi

- Farmakodinamik
 - Mempunyai efek hipoglikemik sedang sehingga tidak begitu sering menyebabkan efek hipoglikemik.
 - Gliklazid bekerja merangsang sekresi insulin dari sel-sel β -Langerhans kelenjar pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel-sel β -Langerhans terhadap stimulus glukosa.
 - Gliklazid memperbaiki sekresi insulin, terutama sekresi fase pertama, yang umumnya rusak atau berkurang pada DM tipe 2 atau DM yang tidak bergantung insulin. Oleh sebab itu untuk terapi gliklazid mutlak adanya sel-sel β -Langerhans yang masih berfungsi.

- Disamping terhadap pankreas, gliklazid juga memiliki efek ekstrapankreatik, antara lain peningkatan penggunaan glukosa oleh sel dan potensiasi jalur biokimia paska reseptor yang peka terhadap insulin.

Pada dosis terapi normal, gliklazid mengurangi daya agregasi trombosit.

- Farmakokinetik

- Absorpsi OHO sulfonilurea melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral, Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Gliklazid diabsorpsi dengan baik melalui saluran pencernaan, dan mencapai kadar puncak dalam serum pada 4-6 jam.
- Waktu paruh gliklazid sekitar 12 jam.
- Gliklazid didistribusikan ke seluruh cairan ekstra sel.
- Pada hewan percobaan, gliklazid konsentrasi tinggi juga ditemukan di jaringan hati, ginjal, paru-paru, jantung, usus, kulit, dan otot rangka.
- Penetrasi gliklazid ke jaringan otak hampir tidak ada.
- Gliklazid dapat menembus sawar plasenta dan masuk ke dalam jaringan fetus.
- Vapp (apparent volume) distribusi gliklazid cukup rendah (20-40% berat badan), kemungkinan besar disebabkan tingginya gliklazid yang terikat protein (lebih kurang 94,2% pada konsentrasi plasma sekitar 8 $\mu\text{g/mL}$).

- Sebagaimana senyawa obat lainnya, gliklazid dimetabolisme terutama di hati, menghasilkan sedikitnya 8 senyawa metabolit, 3 diantaranya merupakan metabolit utamametabolit utama.
- Sebagian besar metabolit merupakan senyawa konjugat asam glukuronat dan hanya satu merupakan turunan ?-toluen sulfonamida. Sebagian besar (sekitar 70%) gliklazid diekskresi melalui urin dan sebagian lagi (sekitar 11%) melalui feses.
- Ekskresi melalui urin berlangsung lambat, ekskresi maksimum baru tercapai setelah 7 - 10 jam paska pemberian.
- Produk metabolit masih dapat terdeteksi di dalam urin 120 jam setelah pemberian per oral.
- Proses eliminasi melalui feses biasanya selesai setelah 144 jam pakca pemberian per oral.

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan pada suhu 20-30°C, di tempat kering dan tidak kena sinar matahari langsung.

Kontraindikasi

- Porfiria, Asidosis, Ketosis.
- Hipersensitif terhadap gliklazid atau senyawa OHO golongan sulfonilurea lainnya.
- Penggunaan OHO golongan sulfonilurea termasuk gliklazid pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal merupakan kontraindikasi, namun gliklazid masih dapat diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan.

Efek Samping

- Efek samping OHO golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat.
- Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung.
- Gangguan susunan syaraf pusat berupa sakit kepala, vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya.
- Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulositosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali.
- Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia. Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat antidiabetik oral dengan masa kerja panjang.
- Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.

Interaksi dengan obat

- Alkohol: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Analgetika (azapropazon, fenilbutazon, dan lain-lain): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.
- Antagonis Hormon: aminoglutetimid dapat mempercepat metabolisme OHO; oktreotid dapat menurunkan kebutuhan insulin dan OHO.
- Antihipertensi diazoksid: melawan efek hipoglikemik.

- Antibakteri (kloramfenikol, kotrimoksazol, 4-kuinolon, sulfonamida dan trimetoprim): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antibakteri rifampisin: menurunkan efek sulfonilurea (mempercepat metabolisme).
- Antidepresan (inhibitor MAO): meningkatkan efek hipoglikemik.
- Antijamur: flukonazol dan mikonazol menaikkan kadar plasma sulfonilurea.
- Anti ulkus: simetidin meningkatkan efek hipoglikemik sulfonilurea.
- Hormon steroid: estrogen dan progesterone (kontrasepsi oral) antagonis efek hipoglikemia.
- Klofibrat: dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mempunyai efek aditif terhadap OHO.
- Penyekat adrenoreseptor beta : meningkatkan efek hipoglikemik dan menutupi gejala peringatan, misalnya tremor.
- Penghambat ACE: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Urikosurik: sulfinpirazona meningkatkan efek sulfonilurea.

Mekanisme Aksi

Merangsang sekresi insulin dari sel-sel β -Langerhans kelenjar pancreas dan meningkatkan sensitivitas sel-sel β -Langerhans terhadap stimulus glukosa. Gliklazid memperbaiki sekresi insulin, terutama sekresi fase pertama, yang umumnya rusak atau berkurang pada DM tipe 2 atau DM yang tidak bergantung insulin. Disamping terhadap pankreas, gliklazid juga memiliki efek ekstrapankreatik, antara lain peningkatan penggunaan

glukosa oleh sel dan potensiasi jalur biokimia pasca reseptor yang peka terhadap insulin (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

5) **Glimepirid**

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II yang tidak dapat dikendalikan hanya dengan diet dan olahraga

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Terapi OHO selalu dimulai dari dosis rendah 1 kali pemberian per hari, setelah itu dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat.
- Dosis rendah dapat diberikan 1 kali sehari, sebelum atau bersama sarapan, dosis tinggi diberikan dalam dosis terbagi.
- Glimepirid dapat diberikan bersama metformin atau insulin.
- Dosis awal 1-2 mg sekali sehari, pada saat sarapan pagi. Bagi penderita yang lebih sensitif dosis dimulai dengan 1 mg sekali sehari. Sesuai dengan respon pasien, dosis dapat ditingkatkan sampai 4 mg sekali sehari.
- Dosis maksimum yang dianjurkan 8 mg per hari.
- Menaikkan dosis setelah 2 mg per hari harus dilakukan secara bertahap, tidak boleh lebih dari 2 mg per interval waktu 1-2 minggu.

Farmakologi

- Farmakodinamik :

Mekanisme kerja utama glimepirid adalah merangsang sekresi insulin dari sel-sel beta-Langerhans kelenjar pancreas yang masih berfungsi. Oleh

sebab itu masih adanya sel-sel-Langerhans yang masih berfungsi merupakan persyaratan terapi dengan glimepirid.

Glimepirid juga meningkatkan sensitivitas sel-sel beta-Langerhans terhadap stimulus glukosa fisiologis, menyebabkan sekresi insulin seirama dengan waktu makan. Disamping itu, glimepirid juga memiliki efek ekstrapankreatik walaupun terbatas, yaitu mereduksi produksi glukosa hepatic basal, dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin dan uptake glukosa.

Pada pasien DM yang tidak puasa, efek hipoglikemik glimepirid dosis tunggal dapat bertahan selama 24 jam. Pada percobaan *in vitro* ataupun percobaan pada hewan ditemukan bahwa pemberian glimepirid dapat menurunkan kadar glukagon, yang akan memperpanjang masa penurunan kadar glukosa darah tanpa peningkatan kadar insulin endogen. Namun, signifikansi klinik dari penemuan ini masih harus diteliti.

Glimepirid dapat diberikan untuk pasien yang berisiko tinggi, yaitu pasien usia lanjut, pasien dengan gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat. Dibandingkan dengan glibenklamid, glimepirid lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemik pada awal pengobatan.

• Farmakokinetik :

- Memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal. Absorpsi glimepirid melalui usus sangat baik sehingga dapat diberikan per oral. Hampir seluruh glimepirid diserap ke dalam darah setelah pemberian per oral.

- Konsentrasi serum puncak (C_{max}) tercapai dalam waktu 2,5 jam. Terdapat hubungan langsung antara dosis dan C_{max} . Makanan umumnya tidak mempengaruhi absorpsi glimepirid.
- Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel. Volume distribusi setelah pemberian intra vena pada subyek normal lebih kurang 8,8 liter (113 ml/kg). Hampir seluruh glimepirid yang dikonsumsi terikat pada protein plasma ($> 99\%$).
- Glimepirid tidak diakumulasi di dalam tubuh.
- Waktu paruh eliminasi glimepirid lebih kurang 5 – 8 jam setelah pemberian per oral. Namun, semakin tinggi dosis maka waktu paruh juga akan semakin panjang.
- Glimepirid dimetabolisme secara sempurna melalui biotransformasi oksidatif terutama oleh enzim sitokrom P450 2C9. Metabolit utama glimepirid adalah turunan sikloheksil hidroksi metil (M1) dan turunan karboksil (M2).
- M1 masih memiliki efek farmakologis glimepirid sebesar 40%. M1 dapat langsung diekskresi melalui urin atau dimetabolisme lebih dahulu menjadi M2 oleh beberapa enzim sitosolik.
- Waktu paruh eliminasi terminal dari M1 adalah 3 – 6 jam setelah pemberian per oral, sedangkan waktu paruh eliminasi terminal M2 sekitar 5 – 6 jam.
- Setelah pemberian per oral, 58% glimepirid atau metabolitnya diekskresikan melalui urin dan 35% melalui feses.

Stabilitas dan Penyimpanan

Stabil jika disimpan dalam wadah tertutup rapat, jauh dari lembab, panas dan cahaya matahari langsung. Shelf life lebih kurang 36 bulan, jika disimpan dalam kondisi yang sesuai antara lain pada suhu $< 25^{\circ}\text{C}$.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap glimepirid atau senyawa OHO golongan sulfonilurea lainnya.
- Gangguan fungsi hati dan ginjal yang cukup berat.
- Ketoasidosis atau riwayat ketoasidosis.
- Diabetik pra koma atau koma.
- Kehamilan.
- Menyusui.

Efek Samping

- Efek samping utama yang harus diwaspadai adalah hipoglikemia. Gambaran klinis hipoglikemik yang parah menyerupai stroke.
- Disamping itu dapat juga terjadi efek samping lain, berupa gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat seperti: sakit kepala, pusing, lapar, tubuh lemas, lelah, mual, muntah, mengantuk, tidur terganggu, daya konsentrasi dan kewaspadaan menurun, depresi, bingung, gangguan bicara, gangguan penglihatan, tremor, gangguan syaraf sensoris, dan lain-lain.
- Kemungkinan dapat pula terjadi gejala-gejala kounter-regulasi adrenergik, seperti berkeringat, kulit lembab, cemas, takhikardia, hipertensi, palpitasi, dan lain-lain.

- Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulosistosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali.
- Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.

Interaksi dengan obat

- Karena glimepirid terutama dimetabolisme oleh sitokrom P450 2C9, maka semua senyawa yang dapat menginduksi atau menghambat sitokrom P450 2C9 akan berinteraksi dengan glimepirid, seperti misalnya rifampisin, flukonazol, amiodaron, tolbutamid, diklofenak, ibuprofen, naproxen.
- Obat-obat yang dapat meningkatkan efek hipoglikemik glimepirid, antara lain: ACE inhibitor, analgetika (azapropazon, fenilbutazon, dan lain-lain), antibakteri (kloramfenikol, kotrimoksazol, 4-kuinolon, sulfonamide, tetrasiklin dan trimetoprim), asam aminosalisilat, asam para amino salisilat, hormon-hormon anabolik, azapropazon, klofibrat, turunan kumarin, siklofosfamida, disopiramida, fenfluramin, feniramidol, senyawa-senyawa fibrat, flukonazol, fluoksetin, guanetidin, ifosfamid, antidepresan MAO-inhibitor, mikonazol, oksifenbutazon, fenilbutazon, probenesid, quinolon, salisilat, sulfinfirazon, tritoqualin, trofosfamid.
- Obat-obat yang dapat mengurangi atau memperlemah efek hipoglikemik glimepirid, antara lain: asetazolamid, barbiturat, calcium channel blocker, kortikosteroid, diazoksida, diuretika, glukagon, isoniazid, asam nikotinat (dosis tinggi), hormon estrogen dan

progesteron, fenotiazin, fenitoin, progestogen, rifampisin, senyawa-senyawa simpatomimetik, hormone tiroid.

- Alkohol: dapat menambah atau mengurangi efek hipoglikemik.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.
- Antagonis Hormon: aminoglutetimid dapat mempercepat metabolisme OHO; oktreotid dapat menurunkan kebutuhan insulin dan OHO.
- Antihipertensi diazoksid: melawan efek hipoglikemik.
- Antijamur: flukonazol dan mikonazol menaikkan kadar plasma sulfonilurea.
- Anti ulkus: simetidin meningkatkan efek hipoglikemik sulfonilurea.
- Klofibrat: dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mempunyai efek aditif terhadap OHO.
- Penyekat adrenoreseptor beta : meningkatkan efek hipoglikemik dan menutupi gejala peringatan, misalnya tremor.
- Urikosurik: sulfinpirazona meningkatkan efek sulfonilurea.

Mekanisme Aksi

Glimepirid merangsang produksi insulin oleh sel-sel Beta-Langerhans kelenjar pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel-sel Beta-Langerhans terhadap stimulus glukosa fisiologis. Glimepirid juga memiliki efek ekstrapankreatik walaupun terbatas, yaitu mereduksi produksi glukosa hepatic basal meningkatkan sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin. (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

6) Pioglitazon

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II yang tak dapat dikendalikan hanya dengan diet dan olah raga.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Pioglitazon umumnya diberikan satu kali sehari @ 15 – 45 mg, bersama atau tanpa makanan. Sebagaimana OHO lainnya, pioglitazon diawali dengan dosis rendah, dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respon terhadap terapi.

Farmakologi

- Farmakodinamik :
 - Pioglitazon tidak secara langsung mempengaruhi sekresi insulin oleh sel-sel beta-Langerhans kelenjar pancreas, tetapi mempengaruhi fungsi sintetik insulin kelenjar pancreas.
 - Pioglitazon menurunkan resistensi insulin (meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin) dengan jalan berikatan dengan PPAR-alfa (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di sel-sel otot, jaringan lemak, dan hati, meningkatkan jumlah protein transporter glukosa, sehingga akhirnya meningkatkan uptake glukosa di jaringan-jaringan tersebut.
 - Pioglitazon menurunkan kecepatan hidrolisis dan sekresi glukosa oleh sel-sel hati. Pioglitazon menurunkan kadar glukosa, insulin dan hemoglobin terglikasilisasi di dalam darah.

- Pioglitazon juga menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) tanpa mengubah kadar kolesterol bebas dan lipoprotein densitas rendah (LDL) pada pasien dengan gangguan metabolisme lipid.
- Pada diabetes model hewan, juga telah dibuktikan bahwa pioglitazon menurunkan hiperglisemia, hiperinsulinemia, dan hipertrigliseridemia yang merupakan karakteristik resistensi terhadap insulin.
- Farmakokinetik :
 - Pada pemberian pioglitazon per oral pada pasien puasa, pioglitazon sudah dapat ditemukan dalam serum 30 menit setelah pemberian, dengan konsentrasi puncak tercapai 2 jam setelah pemberian.
 - Makanan sedikit memperlambat tercapainya konsentrasi puncak dalam serum, hingga menjadi 3-4 jam setelah pemberian, tetapi tidak mempengaruhi banyaknya absorpsi.
 - Konsentrasi total pioglitazon (pioglitazon + metabolit aktif) bertahan tetap tinggi selama 24 jam setelah pemberian dosis tunggal per oral. Konsentrasi steady state pioglitazon dan pioglitazon total (pioglitazon + metabolit aktif) tercapai dalam 7 hari.
 - Dalam kondisi steady state, dua diantara metabolit pioglitazon yang aktif secara farmakologis, yaitu Metabolit III (M-III) dan IV (M-IV), dapat mencapai konsentrasi serum lebih tinggi atau sama dengan pioglitazon.

- Baik pada orang sehat maupun penderita DM Tipe II, konsentrasi pioglitazon merupakan 30-50% dari konsentrasi puncak pioglitazon total, dan merupakan 20-25% dari area total dibawah kurva (AUC).
- Volume distribusi (V_d/F) pioglitazon setelah pemberian dosis tunggal adalah $0,63 \pm 0,41$ (mean \pm SD) L/kg berat badan. Pioglitazon sebagian besar terdapat dalam bentuk terikat pada protein (> 99%) dalam serum manusia, terutama terikat dgn albumin serum.
- Pioglitazon juga terikat dengan protein serum yang lain, namun dengan afinitas yang lebih rendah. Metabolit M-III dan M-IV juga terikat secara ekstensif (> 98%) dengan albumin serum.
- Pioglitazon dimetabolisme terutama melalui reaksi hidroksilasi dan oksidasi, dan kemudian sebagian dikonjugasikan dengan glukuronida atau sulfat. Metabolit M-II dan M-IV (turunan hidroksi dari pioglitazon) dan M-III (turunan keto dari pioglitazon) masih memiliki aktivitas farmakologis.
- Setelah pemberian per oral, hanya sekitar 15-30% pioglitazon dapat ditemukan dalam urin. Eliminasi pioglitazon melalui ginjal dapat diabaikan, obat ini terutama diekskresikan dalam bentuk metabolitnya.
- Ada dugaan bahwa sebagian besar pioglitazon yang diberikan per oral diekskresikan melalui empedu, baik dalam bentuk asal maupun metabolitnya, yang kemudian akan dikeluarkan bersama feses.

- Waktu paruh eliminasi pioglitazon dan pioglitazon total (pioglitazon + metabolit aktif) dari serum masing-masing berkisar antara 3 sampai 7 jam dan antara 16 sampai 24 jam.

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan pada suhu kamar ($15^{\circ} - 30^{\circ}\text{C}$), di tempat kering, jauh dari lembab dan cahaya matahari langsung.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap pioglitazon atau golongan tiazolidindion lainnya.
- Gagal jantung, karena dapat memperberat edema.
- Riwayat pembengkakan/edema pada lengan, paha, tungkai, atau bagian-bagian tubuh lain.
- Gangguan fungsi hati.
- Ketoasidosis diabetic.
- Penurunan Hb, hematokrit dan bilirubin.
- Hamil.
- Menyusui.

Efek Samping

- Dapat menurunkan efektivitas/menggagalkan efek kontrasepsi oral.
- Mempermudah infeksi sinus atau saluran pernafasan.
- Sesak nafas, Sakit kepala, Nyeri otot, Nyeri pada geligi atau mulut, Sakit tenggorokan, Nyeri lambung, Diare, Mual, muntah, Mudah lelah, lemas, Mengantuk, Keringat dingin, Tremor.
- Bengkak pada lengan, paha atau kaki.
- Urin berwarna kuning gelap atau coklat.

- Kulit atau putih mata menjadi kuning.
- Gatal atau merah pada kulit.
- Detak jantung lambat.
- Sering cemas, bingung, sukar berkonsentrasi
- Berat badan bertambah.

Interaksi dengan obat

- Pioglitazon dapat menurunkan efektivitas/menggagalkan efek kontraseptif oral yang digunakan, dan menyebabkan ovulasi.
- Dapat mempercepat eliminasi dari beberapa obat tertentu, antara lain: eritromisin, calcium channel blockers (misalnya Cardizem), cisapride, kortikosteroid, siklosporin, takrolimus, triazolam, trimetrexat, dan inhibitor HMG-KoA reduktase (contoh, Lipitor), sehingga menurunkan efektivitasnya.
- Obat-obat yang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar gula darah, antara lain: alkohol, ACE inhibitor (antara lain kaptopril, enalapril, lisinopril), inhibitor antiretroviral protease (misalnya: indinavir, ritonavir, saquinavir), aspirin and aspirin-like drugs, baklofen, beta-blockers (misalnya atenolol, metoprolol, propranolol), obat-obat anti depresi, chromium, cisapride, clonidine, siklosporin, diazoxide, disopyramide, epinephrine, hormon seks perempuan (misalnya estrogen, progestins, pil KB), hormon seks laki-laki atau hormon anabolik, hormon kortikosteroid (prednisone, kortison), hormon tiroid, turunan asam fibrat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol darah (misalnya fenofibrate dan gemfibrozil), glukagon, hormon

pertumbuhan (somatropin), guanetidin, isoniazid, lithium, metoklopramid, niasin, nikotin, oktreotid, pentamidin), fenitoin, antibiotika quinolone (misalnya : siproloksasin, levofloksasin, ofloksasin), sulfonamid, takrolimus, tegaserod, diuretika, atorvastatin, oesntan, itrakonazol, ketokonazol, midazolam, nifedipin, topiramet.

- Obat hipoglikemik oral lain, insulin.

Mekanisme Aksi

Menurunkan resistensi insulin (meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin) dengan jalan berikatan dengan PPAR-alfa peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di sel-sel otot, jaringan lemak, dan hati, meningkatkan jumlah protein transporter glukosa, sehingga akhirnya meningkatkan uptake glukosa di jaringan-jaringan tersebut. (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

7) Glikuidon

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II ringan-sedang.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Terapi OHO selalu dimulai dari dosis rendah 1 kali pemberian per hari, setelah itu dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat. Dosis awal 15 mg sebelum sarapan, dapat ditingkatkan 30-120 mg per hari terbagi dalam 2-3 kali pemberian. Dosis maksimal sekali pemberian 60 mg, sehari pemberian 180 mg.

Farmakologi

- **Farmakodinamik :**

- Mempunyai efek hipoglikemik sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemik.
- Glikuidon menurunkan kadar gula darah dengan jalan merangsang produksi dan sekresi insulin dari sel-sel beta-Langerhans kelenjar pankreas dan meningkatkan transport gula ke dalam sel.
- Disamping itu glikuidon juga meningkatkan jumlah reseptor insulin pada jaringan ekstrahepatik/perifer.

- **Farmakokinetik:**

- Absorpsi OHO sulfonilurea melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral. Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%).
- Waktu paruh eliminasi singkat, yaitu sekitar 1,5 jam.
- Karena hampir seluruhnya diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan sampai sedang.

Stabilitas dan Penyimpanan

Stabil pada penyimpanan dalam suhu ruang, di tempat kering, jauh dari lembab dan sinar matahari langsung.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap glikuidon atau senyawa OHO golongan sulfonilurea lainnya.

- Porfiria.
- Ketoasidosis diabetik dengan atau tanpa koma.
- Penggunaan OHO golongan sulfonilurea pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal merupakan kontraindikasi, namun glikuidon masih dapat diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan.

Efek Samping

- Efek samping OHO golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat.
- Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, konstipasi, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung.
- Gangguan susunan syaraf pusat berupa sakit kepala, vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya.
- Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulosistosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali.
- Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia.
- Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat antidiabetik oral dengan masa kerja panjang.
- Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan, namun peningkatan berat badan oleh glikuidon tidak signifikan.

Interaksi dengan obat

- Alkohol: dapat menambah efek hipoglikemik.

- Analgetika (azapropazon, fenilbutazon, dan lain-lain): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.
- Antagonis Hormon: aminoglutetimid dapat mempercepat metabolisme OHO; oktreotid dapat menurunkan kebutuhan insulin dan OHO.
- Antihipertensi diazoksid: melawan efek hipoglikemik.
- Antibakteri (kloramfenikol, kotrimoksazol, 4-kuinolon, sulfonamida dan trimetoprim): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antibakteri rifampisin: menurunkan efek sulfonilurea (mempercepat metabolisme).
- Antidepresan (inhibitor MAO): meningkatkan efek hipoglikemik.
- Antijamur: flukonazol dan mikonazol menaikkan kadar plasma sulfonilurea.
- Anti ulkus: simetidin meningkatkan efek hipoglikemik sulfonilurea.
- Hormon steroid: estrogen dan progesterone (kontrasepsi oral) antagonis efek hipoglikemia.
- Klofibrat: dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mempunyai efek aditif terhadap OHO.
- Penyekat adrenoreseptor beta : meningkatkan efek hipoglikemik dan menutupi gejala peringatan, misalnya tremor.
- Penghambat ACE: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Urikosurik: sulfinpirazona meningkatkan efek sulfonilurea.

Mekanisme Aksi

Merangsang produksi dan sekresi insulin dari sel-sel. Langerhans kelenjar pancreas dan meningkatkan jumlah reseptor insulin pada jaringan ekstrahepatik/ perifer. (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

8) Glipizid

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II ringan-sedang.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Terapi OHO selalu dimulai dari dosis rendah 1 kali pemberian per hari, setelah itu dosis dapat dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat.
- Dosis rendah dapat diberikan 1 kali sehari, sebelum atau bersama sarapan, dosis tinggi diberikan dalam dosis terbagi.
- Dosis awal 2,5 – 5 mg, 30 menit sebelum sarapan. Bila diperlukan, dosis dapat dinaikkan sampai 5 atau 10 mg sekali sehari sampai 3 x sehari, maksimal 20 mg per hari.

Farmakologi

- Farmakodinamik :
 - Kekuatan hipoglikemiknya jauh lebih besar dibandingkan dengan tolbutamida, lebih kurang 100 kali Tolbutamida.
 - Glipizid merangsang sekresi insulin oleh sel-sel beta-Langerhans kelenjar pancreas, menekan produksi glukosa hati dan meningkatkan jumlah reseptor insulin di jaringan ekstrahepatik.

- Dengan dosis tunggal pagi hari terjadi peninggian kadar insulin selama 3 kali makan, tetapi insulin puasa tidak meningkat. Efek insulinotropik terjadi 30 menit setelah pemberian dosis tunggal pada pasien diabetes.

- Farmakokinetik :

- Absorpsi OHO sulfonilurea melalui usus baik sehingga dapat diberikan per oral. Setelah absorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstra sel.
- Mempunyai masa kerja lebih dari 12 jam, lebih lama dibandingkan dengan glibenklamid tetapi lebih pendek dari pada klorpropamid.
- Glipizida diabsorpsi lengkap sesudah pemberian per oral. Konsentrasi puncak dalam plasma tercapai 1-3 jam setelah pemberian per oral.
- Glipizid tidak diakumulasi dalam plasma pada pemberian berulang per oral. Absorpsi total dan disposisi tidak dipengaruhi oleh makanan, namun waktu absorpsi akan tertunda lebih kurang 40 menit. Oleh sebab itu glipizid lebih efektif jika diberikan 30 menit sebelum makan/sarapan.
- Di dalam plasma sebagian besar glipizid terikat pada protein, sekitar 98-99% satu jam setelah pemberian. Volume distribusi glipizid setelah pemberian intra vena sebesar 11 liter.
- Glipizid dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi metabolit turunan hidroksilasi dan konjugat polar yang tidak aktif. Metabolit dan kira-kira 10% glipizida utuh diekskresikan melalui ginjal.

- Waktu paruh eliminasi lebih kurang 2-4 jam pada subyek normal, baik pada pemberian per oral maupun intra vena.
- Pola metabolisme dan ekskresi sama, baik pada pemberian per oral maupun intra vena, menunjukkan bahwa first pass effect tidak signifikan.

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan pada suhu $< 30^{\circ}\text{C}$

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap glipizid atau senyawa OHO golongan sulfonilurea lainnya.
- Porfiria.
- Ketoasidosis diabetik dengan atau tanpa koma.
- Gangguan fungsi hati dan ginjal.

Efek Samping

- Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, dan hipersekresi asam lambung.
- Gangguan susunan syaraf pusat berupa sakit kepala, vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya.
- Gangguan kulit, berupa gatal-gatal dan kemerahan pada kulit, kadang-kadang kulit dan mata menjadi kuning, kulit lebih mudah terbakar sinar matahari.
- Urin menjadi lebih gelap warnanya.
- Feses menjadi lebih terang warnanya.
- Demam, sakit tenggorokan.

- Mudah tergores dan mengalami perdarahan.
- Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulosistosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali.
- Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia. Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat antidiabetik oral dengan masa kerja panjang.
- Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.

Interaksi dengan obat

- Alkohol: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Analgetika (azapropazon, fenilbutazon, dan lain-lain): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.
- Antagonis Hormon: aminoglutetimid dapat mempercepat metabolisme OHO; oktreotid dapat menurunkan kebutuhan insulin dan OHO.
- Antihipertensi diazoksid: melawan efek hipoglikemik.
- Antibakteri (kloramfenikol, kotrimoksazol, 4-kuinolon, sulfonamida dan trimetoprim): meningkatkan efek sulfonilurea.
- Antibakteri rifampisin: menurunkan efek sulfonilurea (mempercepat metabolisme).
- Antidepresan (inhibitor MAO): meningkatkan efek hipoglikemik.
- Antijamur: flukonazol dan mikonazol menaikkan kadar plasma sulfonilurea.

- Anti ulkus: simetidin meningkatkan efek hipoglikemik sulfonilurea.
- Hormon steroid: estrogen dan progesterone (kontrasepsi oral) antagonis efek hipoglikemia.
- Klofibrat: dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mempunyai efek aditif terhadap OHO.
- Penyekat adrenoreseptor beta : meningkatkan efek hipoglikemik dan menutupi gejala peringatan, misalnya tremor.
- Penghambat ACE: dapat menambah efek hipoglikemik.
- Urikosurik: sulfinpirazona meningkatkan efek sulfonilurea.

Mekanisme Aksi

Merangsang sekresi insulin oleh sel-sel.beta Langerhans kelenjar pancreas, menekan produksi glukosa hati dan meningkatkan jumlah reseptor insulin di jaringan ekstrahepatik (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

9) Metformin

Indikasi

Diabetes Melitus Tipe II yang gagal dikendalikan dengan diet dan OHO golongan sulfonilurea, terutama pada pasien yang gemuk.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Sebagaimana aturan umum pemberian OHO, harus dimulai dari dosis rendah, dan ditingkatkan sesuai respon terhadap terapi.
- Untuk metformin dalam bentuk tablet, dosis awal dimulai dari 2 kali sehari @ 250-500 mg diberikan pada saat sarapan/makan, sedangkan

untuk tablet lepas lambat (Ss) 500 mg per hari diberikan satu kali sehari pada saat makan malam.

- Untuk metformin dalam bentuk tablet dosis yang dianjurkan 250-500 mg tiap 8 jam atau 850 mg tiap 12 jam bersama/sesaat sesudah makan. Dosis maksimal yang dianjurkan untuk anak-anak 2000 mg perhari, untuk orang dewasa 2550 mg perhari, namun bila diperlukan dapat ditingkatkan sampai maksimal 3000 mg per hari.
- Untuk metformin dalam bentuk tablet lepas lambat, dosis maksimal yang dianjurkan 2000 mg per hari. Tablet lepas lambat harus ditelan utuh, jangan dihancurkan atau dikunyah.
- Konsumsi metformin dianjurkan bersama atau sesaat sesudah sarapan, untuk mengurangi efek samping mual, muntah, diare dan gangguan pencernaan lainnya.

Farmakologi

- Satu-satunya golongan biguanida yang masih dipergunakan sebagai obat antidiabetes oral, Metformin dapat digunakan bersama dengan insulin atau senyawa sulfonilurea lainnya.
- Sebagian besar penderita diabetes yang gagal diobati dengan sulfonilurea umumnya dapat ditolong dengan biguanida Antidiabetik oral golongan biguanida mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan golongan sulfonilurea. Obat-obat ini bekerja menurunkan kadar glukosa darah tidak melalui perangsangan sekresi insulin, melainkan langsung pada hati (hepar), yaitu menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan menurunkan kecepatan glikogenolisis dan

glukoneogenesis. Disamping itu, metformin juga meningkatkan sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin dengan jalan memperbaiki transport dan meningkatkan penggunaan glukose sel-sel otot dan ekstrahepatik lainnya.

- Metformin dapat memperbaiki uptake glukosa sampai sebesar 10-40%.
- Metformin tidak merangsang sekresi insulin, oleh sebab itu hanya efektif bila terdapat insulin endogen.
- Karena tidak merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa biguanida hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia.
- Pada orang non-diabetik, pemberian senyawa biguanida tidak menurunkan kadar glukosa darah.
- Kelebihan metformin dari OHO sulfonilurea adalah tidak menaikkan berat badan, tidak menimbulkan masalah hipoglikemia dan hiperinsulinemia.
- Penyerapan OH biguanida di usus cukup baik. Ketersediaan hayati absolut pada pemberian 500 mg metformin per oral pada kondisi puasa sekitar 50-60%, dan absorpsi akan berkurang dengan meningkatnya dosis yang diberikan.
- Makanan dapat menurunkan absorpsi dan memperpanjang waktu absorpsi (konsentrasi puncak dalam plasma menurun sekitar 40%, dan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi puncak bertambah panjang sekitar 35 menit).

- Berbeda dengan OHO sulfonilurea yang sebagian besar terikat pada protein plasma, metformin hampir tidak ada yang terikat pada protein plasma.
- Metformin terpartisi ke dalam sel-sel darah merah.
- Pada pemberian dosis terapi normal, Konsentrasi plasma steady state metformin tercapai dalam 24-48 jam dan umumnya <1 m g/mL, dengan konsentrasi plasma maksimum tidak lebih dari 5 m g/mL, bahkan pada dosis maksimum.
- Metformin diekskresikan melalui urin dalam bentuk asal (tak berubah).
- Renal clearance lebih kurang 3,5 kali lebih besar dari pada creatinine clearance, menunjukkan bahwa sekresi tubular merupakan jalan utama eliminasi metformin. Setelah pemberian per oral, sekitar 90% metformin yang terabsorpsi akan dieliminasi melalui ginjal dalam waktu 24 jam. Waktu paruh eliminasi plasma sekitar 6,2 jam, namun waktu paruh eliminasi darah sekitar 17,6 jam.
- Waktu paruh eliminasi plasma sekitar 6,2 jam, namun waktu paruh eliminasi darah sekitar 17,6 jam. Hal ini menunjukkan bahwa massa sel-sel darah merah kemungkinan besar merupakan kompartemen distribusi metformin.

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan pada suhu 20-25°C

Kontraindikasi

- Gangguan fungsi ginjal atau hati

- Predisposisi asidosis laktat
- Gagal jantung
- Infeksi atau trauma berat
- Dehidrasi
- Alkoholisme
- Hamil atau menyusui

Efek Samping

Gangguan pencernaan, antara lain mual, muntah, diare ringan. Anoreksia. Asidosis laktat, terutama terjadi pada penderita gangguan ginjal dan/atau hati, atau pada peminum alkohol. Gangguan penyerapan vitamin B12.

Interaksi dengan obat

- Alkohol: dapat menambah efek hipoglikemik, risiko asidosis laktat.
- Antagonis kalsium: misalnya nifedipin kadang-kadang mengganggu toleransi glukosa.
- Antagonis Hormon: aminoglutetimid dapat mempercepat metabolisme OHO; oktreotid dapat menurunkan kebutuhan insulin dan OHO.
- Antihipertensi diazoksid: melawan efek hipoglikemik.
- Antidepresan (inhibitor MAO): meningkatkan efek hipoglikemik.
- Antihistamin: pada pemakaian bersama biguanida akan menurunkan jumlah trombosit.
- Anti ulkus: simetidin menghambat ekskresi renal metformin, sehingga menaikkan kadar plasma metformin.

- Hormon steroid: estrogen dan progesterone (kontrasepsi oral) antagonis efek hipoglikemia.
- Klofibrat: dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mempunyai efek aditif terhadap OHO.
- Penyekat adrenoreseptor beta : meningkatkan efek hipoglikemik dan menutupi gejala peringatan, misalnya tremor.
- Penghambat ACE: dapat menambah efek hipoglikemik.

Mekanisme Aksi

Antidiabetik oral golongan biguanida mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan golongan sulfonilurea. Obat-obat ini bekerja tidak melalui perangsangan sekresi insulin, melainkan langsung pada hati (hepar), yaitu menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis. Disamping itu, metformin juga meningkatkan sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin dengan jalan memperbaiki transport dan meningkatkan penggunaan glukosa oleh sel-sel otot dan ekstrahepatik lainnya (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

10) Repaglinid

Indikasi

Diabetes mellitus Tipe II yang tak dapat dikendalikan hanya dengan diet dan olah raga.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Repaglinida dapat diberikan 2, 3, atau 4 kali sehari 30 menit sebelum makan. Untuk pasien yang belum pernah mendapat terapi OHO atau insulin, atau yang kadar HbA1c nya $< 8\%$, dosis awal dapat diberikan 0,5 mg setiap kali sebelum makan.
- Untuk pasien yang sudah pernah mendapat terapi OHO atau/dan insulin, atau yang kadar HbA1c nya $\geq 8\%$, dosis awal Repaglinida dapat diberikan 1 atau 2 mg setiap kali sebelum makan. Dosis dapat dinaikkan sesuai respon terhadap terapi, maksimal 4 mg per kali makan, 16 mg per hari.

Farmakologi

- Mempunyai efek hipoglikemik ringan sampai sedang. Repaglinid dapat diberikan tunggal atau dikombinasi bersama OHO lain, misalnya metformin, pioglitazon atau rosiglitazon.
- Repaglinida menurunkan kadar glukosa darah dengan jalan merangsang sekresi insulin dari kelenjar pankreas. Aksi ini sangat bergantung pada sel-sel beta-Langerhans yang masih dapat berfungsi baik.
- Sekresi insulin yang terjadi bergantung pada kadar glukosa darah, apabila kadar glukosa darah rendah, maka sekresi insulin yang dirangsang repaglinida juga rendah.
- Repaglinida menutup ATP-dependent potassium channels pada sel-sel beta-Langerhans. Penutupan potassium channels ini akan mendepolarisasi sel-sel beta, yang akan menyebabkan pembukaan channel kalsium.

- Peningkatan influx kalsium akan mengakibatkan induksi sekresi insulin. Mekanisme channel ion ini sangat selektif jaringan dengan afinitas rendah untuk otot jantung dan otot rangka.
- Diabsorpsi sempurna dengan cepat setelah pemberian per oral. Setelah pemberian dosis tunggal atau majemuk, baik pada orang sehat maupun penderita diabetes tipe 2, kadar puncak dalam plasma (C_{max}) tercapai dalam 1 jam (T_{max}).
- Repaglinida juga diekskresi secara cepat melalui ginjal, waktu paruh eliminasi dari darah sekitar 1 jam. Nilai tengah (mean) ketersediaan hayati absolut sekitar 56%. Ketika repaglinida diberikan bersama makanan, nilai tengah T_{max} tidak berubah, tetapi nilai tengah C_{max} dan AUC (area under curve waktu/konsentrasi plasma) menurun, masing-masing 20% dan 12.4%. Setelah pemberian intra vena pada subyek yang sehat, volume distribusi pada keadaan steady state (V_{ss}) sebesar 31 L, dan klirens tubuh total (CL) sebesar 38 L/jam. Pengikatan pada protein serum terutama albumin lebih besar dari 98%. Repaglinida dimetabolisme sempurna melalui reaksi biotransformasi oksidatif yg dilanjutkan dengan konjugasi langsung dgn asam glukuronat.
- Jalur biotransformasi ini berlangsung baik pada pemberian per oral maupun intra vena. Metabolit utama adalah sebuah senyawa amin aromatik (M1), turunan asam dikarboksilat teroksidasi (M2), dan asil glukuronida (M7).
- Enzim pemetabolisme utama adalah sistem enzim sitokrom oksidase (CYP), terutama CYP2C8 dan CYP3A4, yang terlibat pada reaksi N-

dealkilasi repaglinida menjadi M2 dan oksidasi selanjutnya menjadi M1.

- Metabolit-metabolit ini tidak memiliki efek hipoglikemik. 96 jam setelah pemberian dosis tunggal per oral, lebih kurang 90% repaglinida sudah diekskresikan melalui feses dan sekitar 8% melalui urin.
- Hanya 0,1% dari repaglinida yang diekskresikan melalui urin terdapat dalam bentuk senyawa asal, 60% merupakan metabolit M2. Di feses hanya sekitar 2% yang merupakan senyawa asal.

Stabilitas dan Penyimpanan

Simpan dalam wadah kedap udara, di tempat kering suhu tidak lebih dari 25°C, jauhkan dari sinar matahari langsung.

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap repaglinida, ketoasidosis diabetic dengan atau tanpa koma, diabetes tipe 1.

Efek Samping

Efek samping yang mungkin terjadi adalah keluhan saluran cerna, antara lain diare, konstipasi, mual, muntah. Juga dapat terjadi nyeri otot. Sebagaimana OHO lainnya, hipoglikemia dapat terjadi jika terapi tidak terkontrol dengan baik.

Ciri-ciri hipoglikemia antara lain pusing, pucat, gemetar dan keluar keringat dingin. Hipoglikemia berat dapat menyebabkan hilang kesadaran dan kerusakan pada otak.

Interaksi dengan obat

- Karena repaglinida terutama dimetabolisme oleh CYP2C8 dan CYP3A4, maka semua senyawa yang merupakan inhibitor atau induktor CYP2C8 dan CYP3A4 dapat berinteraksi farmakologis dengan repaglinida. Obat-obat yang merupakan inhibitor CYP3A4 antara lain : ketokonazol, itrakonazol, dan eritromisin. Obat-obat yang merupakan inhibitor CYP2C8 antara lain trimetoprim, gemfibrozil dan mentolukast. Obat-obat yang merupakan induktor CYP3A4 dan/atau CYP2C8 antara lain rifampin, senyawa-senyawa barbiturate dan karbamazepin.
- Gemfibrozil dan Itrakonazol: meningkatkan AUC, Cmax dan memperpanjang waktu paruh repaglinida, sehingga memperkuat dan memperpanjang efek hipoglikemik dari repaglinida.
- Rifampisin: menurunkan AUC dan Cmax repaglinida, sehingga menurunkan dan memperpendek efek hipoglikemik dari repaglinida.
- Levonorgestrel dan Etinilestradiol: meningkatkan Cmax repaglinida, Levonorgestrel dan Etinilestradiol, meningkatkan AUC Etinilestradiol, namun tidak mempengaruhi AUC repaglinida dan levonorgestrel.
- Simvastatin: meningkatkan Cmax repaglinida, sedangkan AUC tidak berubah.
- Klaritromisin: meningkatkan Cmax dan AUC repaglinida.
- Trimetoprim: meningkatkan Cmax dan AUC repaglinida.
- Disamping itu, pemberian repaglinida bersama dengan obat-obat yang dapat meningkatkan atau menurunkan kadar glukosa darah juga harus dilakukan dengan hati-hati.

- Pemberian repaglinida bersama dengan obat-obat yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah dapat menurunkan efek hipoglikemik repaglinida, sebaliknya pemberian repaglinida bersama dengan obat-obat yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglisemia.
- Obat-obat yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah antara lain: senyawa-senyawa tiazida dan diuretika lainnya, kortikosteroid, fenotiazin, hormone-hormon tiroid, estrogen, kontraseptif oral, fenitoin, asam nikotinat, isoniazida, obat-obat simpatomimetika, dan calcium channel blocker.
- Obat-obat yang dapat menurunkan kadar glukosa darah antara lain: NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), senyawa-senyawa obat lain yang berikatan sangat kuat dengan protein, salisilat, sulfonamide, kloramfenikol, kumarin, probenesida, inhibitor monoamine oksidase (MAO inhibitor), dan beta adrenergic blocker.
- Sebagai informasi tambahan, dari beberapa hasil penelitian diketahui bahwa repaglinida tidak berinteraksi farmakologis dengan nifedipin, warfarin, digoksin, dan teofilin.

Mekanisme Aksi

Menurunkan kadar glukosa darah dengan jalan merangsang sekresi insulin dari kelenjar pankreas (Depkes RI, 2009; Handoko & Suharto, 2012).

2.2 Ulkus Diabetik

2.2.1 Pengertian Ulkus Diabetik

Ulkus diabetik adalah ulkus yang terjadi pada kaki penderita diabetes dan merupakan komplikasi kronik yang diakibatkan oleh penyakit diabetes itu sendiri, dimana berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai dengan adanya kematian jaringan setempat (Frykberk, 2002; Lesmana, 2010).

Ulkus diabetik jika tidak segera mendapatkan pengobatan dan perawatan, maka akan mudah terjadinya infeksi yang segera meluas dan dalam keadaan yang lebih lanjut memerlukan tindakan amputasi. Prevelensi penderita ulkus diabetika di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32%. Ulkus diabetika merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80% untuk pasien Diabetes Melitus (Djokomoeljanto, 1997; Misnadiarly, 2006; Riyanto, 2007).

2.2.2 Klasifikasi Ulkus Diabetik

Ada beberapa sistem klasifikasi untuk menilai gradasi lesi, salah satunya yang banyak digunakan adalah klasifikasi ulkus diabetik berdasarkan *University of Texas Classification System* yaitu:

Tabel 3. Klasifikasi ulkus diabetik berdasarkan *University of Texas Classification System* (Cahyono,2007)

Stage	Grade			
	0	I	II	III
A	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitelisasi sempurna	Lesi superfisial tidak sampai pada tendon, kapsul atau tulang	Luka sampai pada tendon atau kapsul	Luka sampai tulang atau sendi
B	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitelisasi sempurna, mengalami infeksi	Lesi superfisial tidak sampai pada tendon,kapsul atau tulang. Mengalami infeksi	Luka sampai pada tendon atau kapsul. Mengalami infeksi	Luka sampai tulang atau sendi. Mengalami infeksi
C	Lesi pre atau post ulkus yang mengalami epitelisasi sempurna dengan iskemia	Lesi superfisial tidak sampai pada tendon,kapsul atau tulang. Mengalami iskemia	Luka sampai pada tendon atau kapsul. Mengalami iskemia	Luka sampai tulang atau sendi. Mengalami iskemia

2.2.3 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala ulkus diabetik antara lain yaitu (Hastuti, 2008):

- Sering kesemutan
- Nyeri kaki saat istirahat
- Sensasi rasa berkurang
- Kerusakan jaringan (nekrosis)

- e. Penurunan denyut nadi arteri dorsalis, tibialis dan poplitea
- f. Kaki menjadi atrofi, dingin dan kuku menebal
- g. Kulit kering

2.2.4 Patogenesis Ulkus diabetik

Ulkus diabetik merupakan salah satu dari komplikasi kronik diabetes melitus yang disebabkan oleh beberapa faktor yaitu iskemik, neuropati dan infeksi. Apabila kadar glukosa darah tidak terkendali pada penderita diabetes melitus akan terjadi komplikasi kronik yaitu neuropati, dimana akan menimbulkan perubahan jaringan syaraf karena adanya penimbunan sorbitol dan fruktosa sehingga mengakibatkan akson menghilang, penurunan kecepatan induksi, parastesia, menurunnya reflek otot, atrofi otot, keringat berlebihan, kulit kering dan hilang rasa, apabila pasien diabetes tidak hati-hati dapat terjadi trauma yang akan menjadi ulkus diabetik (Tjokroprawiro, 2009).

Iskemik merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh karena kekurangan darah dalam jaringan, sehingga jaringan kekurangan oksigen. Hal ini disebabkan adanya proses makroangiopati pada pembuluh darah sehingga sirkulasi jaringan menurun yang ditandai oleh hilang atau berkurangnya denyut nadi pada arteri dorsalis pedis, tibialis dan poplitea, kaki menjadi atrofi, dingin dan kuku menebal. Kelainan selanjutnya terjadi nekrosis jaringan sehingga timbul ulkus yang biasanya dimulai dari ujung kaki atau tungkai (Djokomoeljanto, 1997; Waspadji, 2009).

Aterosklerosis merupakan sebuah kondisi dimana arteri menebal dan menyempit karena penumpukan lemak pada bagian dalam pembuluh darah.

Menebalnya arteri di kaki dapat mempengaruhi otot-otot kaki karena berkurangnya suplai darah, sehingga mengakibatkan kesemutan, rasa tidak nyaman, dan dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan kematian jaringan yang akan berkembang menjadi ulkus diabetik (Misnadiarly, 2006).

Proses angiopati pada penderita Diabetes Melitus berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer, sering terjadi pada tungkai bawah terutama kaki, akibat perfusi jaringan bagian distal dari tungkai menjadi berkurang kemudian timbul ulkus diabetika (Djoko, 2009).

Pada penderita Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan menyebabkan penebalan tunika intima (hiperplasia membran basalis arteri) pada pembuluh darah besar dan pembuluh kapiler bahkan dapat terjadi kebocoran albumin keluar kapiler sehingga mengganggu distribusi darah ke jaringan dan timbul nekrosis jaringan yang mengakibatkan ulkus diabetika (William, 2003; Misnadiarly, 2006).

2.2.5 Diagnosis Ulkus Diabetik

Diagnosis Ulkus Diabetik antara lain meliputi:

a. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik meliputi inspeksi kaki untuk mengamati luka atau ulkus pada kulit atau jaringan tubuh pada bagian kaki, pemeriksaan sensasi vibrasi atau rasa berkurang atau hilang, palpasi denyut nadi arteri dorsalis pedis menurun atau hilang.

b. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang meliputi, X-ray, EMG dan pemeriksaan laboratorium untuk melihat terjadinya infeksi dan menentukan kuman penyebab (Misnadiarly, 2006; Waspadji, 2009)

2.2.6 Penilaian Ulkus Kaki Diabetik

Melakukan penilaian ulkus kaki merupakan hal yang sangat penting karena berkaitan dengan keputusan dalam terapi. Penilaian ulkus dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis aktivitas harian, sepatu yang digunakan, pembentukan kalus, deformitas kaki, keluhan neuropati, nyeri tungkai saat beraktivitas, durasi menderita Diabetes Melitus, penyakit komorbid, kebiasaan (merokok, alkohol), obat-obat yang sedang dikonsumsi, riwayat menderita ulkus/amputasi sebelumnya.

Pemeriksaan fisik diarahkan untuk mendapatkan deskripsi karakter ulkus, menentukan ada tidaknya infeksi, menentukan hal yang melatarbelakangi terjadinya ulkus (neuropati, obstruksi vaskuler perifer, trauma atau deformitas), klasifikasi ulkus dan melakukan pemeriksaan neuromuskular untuk menentukan ada/tidaknya deformitas (Cahyono, 2007).

2.2.7 Status Infeksi

Infeksi merupakan ancaman utama amputasi pada penderita kaki diabetik. Infeksi superfisial di kulit apabila tidak segera diatasi dapat berkembang menembus jaringan di bawah kulit, seperti otot, tendon, sendi dan tulang, atau

bahkan menjadi infeksi sistemik. Tidak semua ulkus mengalami infeksi. Adanya infeksi perlu dicurigai apabila dijumpai peradangan lokal, cairan purulen, sinus atau krepitasi.

Menegakkan adanya infeksi pada penderita Diabetes Melitus tidaklah mudah. Respons inflamasi pada penderita Diabetes Melitus menurun karena adanya penurunan fungsi leukosit, gangguan neuropati dan vaskular. Demam, menggigil dan leukositosis tidak dijumpai pada 2/3 pasien dengan infeksi yang mengancam tungkai. Menentukan ada/tidak infeksi dan derajat infeksi merupakan hal penting dalam perawatan ulkus Diabetes Melitus.

Elemen kunci dalam klasifikasi klinis infeksi ulkus Diabetes Melitus disingkat menjadi PEDIS (*perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation*). Infeksi dikategorikan sebagai derajat 1 (tanpa infeksi), derajat 2 (infeksi ringan: melibatkan jaringan kulit dan subkutis), derajat 3 (infeksi sedang: terjadi selulitis luas atau infeksi lebih dalam) dan derajat 4 (infeksi berat: dijumpai adanya sepsis). Secara praktis derajat infeksi dapat dibagi menjadi dua, yaitu infeksi yang tidak mengancam kaki / *non-limb-threatening infections* (derajat 1 dan 2), dan infeksi yang mengancam kaki / *limb-threatening infections* (derajat 3 dan 4) (Cahyono, 2007).

Pada ulkus kaki terinfeksi dan kaki diabetik terinfeksi (tanpa ulkus) harus dilakukan kultur dan sensitifitas kuman. Metode yang dipilih dalam melakukan kultur adalah aspirasi pus/cairan. Namun standar kultur adalah dari debridemen jaringan nekrotik.

Kuman pada infeksi kaki diabetik bersifat polimikrobial. *Staphylococcus* dan *Streptococcus* merupakan patogen dominan. Hampir 2/3 pasien dengan ulkus

kaki diabetik memberikan komplikasi osteomielitis. Osteomielitis yang tidak terdeteksi akan mempersulit penyembuhan ulkus. Oleh sebab itu setiap terjadi ulkus perlu dipikirkan kemungkinan adanya osteomielitis. Diagnosis osteomielitis tidak mudah ditegakkan.

Secara klinis bila ulkus sudah berlangsung >2 minggu, ulkus luas dan dalam serta lokasi ulkus pada tulang yang menonjol harus dicurigai adanya osteomielitis. Spesifisitas dan sensitivitas pemeriksaan rontgen tulang hanya 66% dan 60%, terlebih bila pemeriksaan dilakukan sebelum 10–21 hari gambaran kelainan tulang belum jelas. Seandainya terjadi gangguan tulang hal ini masih sering sulit dibedakan antara gambaran osteomielitis atau artropati neuropati.

Pemeriksaan radiologi perlu dilakukan karena di samping dapat mendeteksi adanya osteomielitis juga dapat memberikan informasi adanya osteolisis, fraktur dan dislokasi, gas gangren, deformitas kaki. Uji *probe to bone* menggunakan *probe* logam steril dapat membantu menegakkan osteomielitis karena memiliki nilai prediksi positif sebesar 89%. Untuk lebih memastikan osteomielitis pemeriksaan MRI sangat membantu karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih dari 90%. Namun diagnosis pasti osteomielitis tetap didasarkan pada pemeriksaan kultur tulang (Cahyono, 2007).

2.2.8 Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap meningkatnya kerentanan pasien Diabetes Melitus terhadap infeksi

Masih belum jelas apakah meningkatnya kerentanan infeksi pada DM adalah akibat gangguan resistensi terhadap invasi mikro organisme, gangguan fungsi respon tubuh atau meningkatnya kecepatan multiplikasi mikroorganisme

bila sudah masuk kedalam tubuh. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap meningkatnya kerentanan pasien Diabetes Melitus terhadap infeksi adalah:

1) Tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia)

Nolan melaporkan bahwa kemampuan leukosit memfagosit dan membunuh *Staphylococcus* berkurang pada glukosa darah sama atau lebih dari 200 mg%. Kemampuan ini pulih kembali bila glukosa darah menjadi normal. Rayfield dkk menyimpulkan adanya korelasi yang bermakna antara pravelensi infeksi dan tingginya kadar gula darah. Sebaliknya Marble dkk mengemukakan bahwa darah pasien DM mempunyai kemampuan fagositik, bakteriostatik dan bakteriositik yang sama dengan kontrol normal (Soeatmadji, 2009).

2) Gangguan fungsi leukosit dan gangguan *cell-mediated immunity*

Semua aspek fungsi fagosit leukosit yaitu *adherence*, *leukotaksis*, *fagositosis*, dan *intracellular killing* terganggu pada pasien DM. Gangguan gerakan sel (*sitotaksis*, *kemotaksis* atau *leukotaksis*) tampaknya bersifat hereditas dan tidak diperburuk oleh tingginya kadar glukosa darah. Dalam melaksanakan fungsi “menelan” partikel sasaran, sel-sel fagosit (neutrofil dan makrofag) harus mengenal dan menempel dulu pada sel sasaran. Proses pengenalan sel sasaran melalui reseptor IgG pada membran sel, komplemen C3b dan lektin. Pada pasien DM dengan HLA B₈/ DR₃ kadar IgA serta IgG berkurang. Walaupun demikian antibodi terhadap mikroorganisme yang spesifik seperti pneumokokus tidak berbeda dengan kontrol normal. Defisiensi komplemen terutama C₄ merupakan kejadian yang sering dijumpai pada Diabetes Melitus Tipe I. Masih belum jelas pengaruh berkurangnya

komplemen pada proses fagositosis leukosit. Sulitnya mengukur kemampuan fagositosis leukosit menyebabkan kesimpulan hasil-hasil penelitian yang berbeda (Soeatmadji, 2009).

3) Gangguan hormonal lainnya.

Kaitan DM dengan peran hormon selain insulin dalam hubungannya dengan ketahanan tubuh terhadap infeksi masih belum jelas. Pengaruh anti inflamasi steroid adrenal dikaitkan dengan permeabilitas mikrovaskuler, menurunnya respon antibodi dan sistem retikuloendotelial (Soeatmadji, 2009).

4) Angiopati

Insufisiensi vaskular sangat berperan dalam timbulnya infeksi pada kaki. Pada DM infeksi merupakan faktor yang penting dalam patogenesis gangren aterosklerotik. Gangren didapatkan 53x lebih sering pada pasien DM pria dibandingkan dengan kontrol normal, dan 71 lebih sering pada wanita DM. Respon yang normal pada peradangan adalah meningkatnya vaskularisasi, sedang pada aterosklerosis respon yang terjadi adalah trombosis dan nekrosis. Diperkirakan juga adanya hubungan antara insufisiensi vaskular dengan infeksi saluran kemih (Soeatmadji, 2009).

5) Neuropati dan Mekanik

Neuropati sensorik menyebabkan berkurangnya rasa nyeri setempat sehingga luka kurang disadari dan diabaikan oleh pasien, serta berakibat terlambatnya pengobatan. Luka dapat timbul spontan misalnya akibat bula yang pecah atau akibat ruda paksa. Neuropati motorik dapat berakibat deformitas bentuk kaki dan gangguan titik-titik tekan pada telapak kaki (Soeatmadji, 2009).

2.2.9 Mikroba Penginfeksi Ulkus Diabetik

1) *Escheria coli*

Escherichia coli merupakan bakteri Gram negatif berbentuk batang pendek yang memiliki panjang sekitar 2 μm , diameter 0,7 μm , lebar 0,4-0,7 μm dan bersifat anaerob fakultatif. *E. coli* membentuk koloni yang bundar, cembung, dan halus dengan tepi yang nyata (Brooks, Butel., Ornston, 2007).

E. coli adalah anggota flora normal usus. *E. coli* berperan penting dalam sintesis vitamin K, konversi pigmen-pigmen empedu, asam-asam empedu dan penyerapan zat-zat makanan. *E. coli* termasuk ke dalam bakteri heterotrof yang memperoleh makanan berupa zat organik dari lingkungannya karena tidak dapat menyusun sendiri zat organik yang dibutuhkannya. Zat organik diperoleh dari sisa organisme lain. Bakteri ini menguraikan zat organik dalam makanan menjadi zat anorganik, yaitu CO_2 , H_2O , energi, dan mineral. Di dalam lingkungan, bakteri pembusuk ini berfungsi sebagai pengurai dan penyedia nutrisi bagi tumbuhan. *E. coli* menjadi patogen jika jumlah bakteri ini dalam saluran pencernaan meningkat atau berada di luar usus. *E. coli* menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan beberapa kasus diare. *E. coli* berasosiasi dengan enteropatogenik menghasilkan enterotoksin pada sel epitel (Brooks *et al*, 2007).

Manifestasi klinik infeksi oleh *E. coli* bergantung pada tempat infeksi dan tidak dapat dibedakan dengan gejala infeksi yang disebabkan oleh bakteri lain. Penyakit yang disebabkan oleh *E. coli* yaitu :

a) Infeksi saluran kemih

E. coli merupakan penyebab infeksi saluran kemih pada kira-kira 90% wanita muda. Gejala dan tanda-tandanya antara lain sering kencing, disuria, hematuria, dan piuria. Nyeri pinggang berhubungan dengan infeksi saluran kemih bagian atas.

b) Diare

E. coli yang menyebabkan diare banyak ditemukan di seluruh dunia. *E. coli* diklasifikasikan oleh ciri khas sifat-sifat virulensinya, dan setiap kelompok menimbulkan penyakit melalui mekanisme yang berbeda. Ada lima kelompok galur *E. coli* yang patogen, yaitu :

o *E. coli* Enteropatogenik (EPEC)

EPEC penyebab penting diare pada bayi, khususnya di negara berkembang. EPEC sebelumnya dikaitkan dengan wabah diare pada anak-anak di negara maju. EPEC melekat pada sel mukosa usus kecil.

o *E. coli* Enterotoksigenik (ETEC)

ETEC penyebab yang sering dari “diare wisatawan” dan penyebab diare pada bayi di negara berkembang. Faktor kolonisasi ETEC yang spesifik untuk manusia menimbulkan pelekatan ETEC pada sel epitel usus kecil.

o *E. coli* Enteroinvasif (EIEC)

EIEC menimbulkan penyakit yang sangat mirip dengan shigelosis. Penyakit yang paling sering pada anak-anak di negara berkembang dan para wisatawan yang menuju negara tersebut. Galur EIEC bersifat non-laktosa atau melakukan fermentasi laktosa dengan lambat serta bersifat tidak dapat

bergerak. EIEC menimbulkan penyakit melalui invasinya ke sel epitel mukosa usus.

- *E. coli* Enterohemoragik (EHEK)

EHEK menghasilkan verotoksin, dinamai sesuai efek sitotoksiknya pada sel Vero, suatu ginjal dari monyet hijau Afrika.

- *E. coli* Enteroagregatif (EAEC)

EAEC menyebabkan diare akut dan kronik pada masyarakat di negara berkembang.

- c) Sepsis

Bila pertahanan inang normal tidak mencukupi, *E. coli* dapat memasuki aliran darah dan menyebabkan sepsis.

- d) Meningitis

E. coli dan *Streptokokus* adalah penyebab utama meningitis pada bayi. *E. coli* merupakan penyebab pada sekitar 40% kasus meningitis neonatal (Brooks *et al*, 2007)

2) *Proteus sp*

Proteus sp termasuk dalam famili Enterobacteriaceae bakteri bentuk batang, gram negatif, tidak berspora, tidak berkapsul, berflagel peritrik, kuman ini berukuran 0,4 – 0,8 x 1,0 – 3,0 mm. *Proteus sp* termasuk dalam bakteri non laktosa fermenter, bersifat fakultatif aerob/anaerob.

Proteus sp merupakan bakteri aerob/anaerob fakultatif, *Proteus sp* mengeluarkan bau khas dan swarming pada media BAP. *Proteus sp* menunjukkan pertumbuhan yang menyebar pada suhu 37°C. *Proteus sp* membentuk asam dan gas dari glukosa sifatnya khas antara lain mengubah

fenil alanin menjadi asam fenil alanin piruvat atau PAD dan menghidrolisa urea dengan cepat karena adanya enzim urease pada TSIA bersifat alkali asam dengan membentuk H_2S .

Proteus spp termasuk kuman patogen, menyebabkan infeksi saluran kemih atau kelainan bernanah seperti abses, infeksi luka, *Proteus sp* ditemukan sebagai penyebab diare pada anak-anak dan menimbulkan infeksi pada manusia. (Brooks *et al*, 2007)

3) *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus adalah bakteri gram positif yang menghasilkan pigmen kuning, bersifat aerob fakultatif, tidak menghasilkan spora dan tidak motil, umumnya tumbuh berpasangan maupun berkelompok, dengan diameter sekitar 0,8-1,0 μm . *S. aureus* tumbuh dengan optimum pada suhu 37°C dengan waktu pembelahan 0,47 jam. *S. aureus* merupakan mikroflora normal manusia. Bakteri ini biasanya terdapat pada saluran pernapasan atas dan kulit. Keberadaan *S. aureus* pada saluran pernapasan atas dan kulit pada individu jarang menyebabkan penyakit, individu sehat biasanya hanya berperan sebagai karier. Infeksi serius akan terjadi ketika resistensi inang melemah karena adanya perubahan hormon; adanya penyakit, luka, atau perlakuan menggunakan steroid atau obat lain yang memengaruhi imunitas sehingga terjadi pelemahan inang.

Infeksi *S. aureus* diasosiasikan dengan beberapa kondisi patologi, diantaranya bisul, jerawat, pneumonia, meningitis, dan artritis. Sebagian besar penyakit yang disebabkan oleh bakteri ini memproduksi nanah, oleh karena itu bakteri ini disebut piogenik. *S. aureus* juga menghasilkan katalase,

yaitu enzim yang mengkonversi H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 , dan koagulase, enzim yang menyebabkan fibrin berkoagulasi dan menggumpal. Koagulase diasosiasikan dengan patogenitas karena penggumpalan fibrin yang disebabkan oleh enzim ini terakumulasi di sekitar bakteri sehingga agen pelindung inang kesulitan mencapai bakteri dan fagositosis terhambat.

Ciri khas infeksi yang disebabkan oleh *S. aureus* adalah radang supuratif (bernanah) pada jaringan lokal dan cenderung menjadi abses. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah furunkel pada kulit dan impetigo pada anak-anak. Infeksi superfisial ini dapat menyebar (metastatik) ke jaringan yang lebih dalam menimbulkan osteomielitis, artritis, endokarditis dan abses pada otak, paru-paru, ginjal serta kelenjar mammae. Pneumonia yang disebabkan *S. Aureus* sering merupakan suatu infeksi sekunder setelah infeksi virus influenza. *S. Aureus* dikenal sebagai bakteri yang paling sering mengkontaminasi luka pasca bedah sehingga menimbulkan komplikasi. Sumber pencemaran pada infeksi pascabedah ini diantaranya berasal dari penderita carrier yaitu dokter, perawat atau petugas kesehatan yang terlibat dalam perawatan dan pembedahan pasien dan peralatan medis yang terkontaminasi. Bila terjadi bakteriemia, infeksi dapat bermetastasis ke berbagai organ.

Patogenesis infeksi *S. aureus* merupakan hasil interaksi berbagai protein permukaan bakteri dengan berbagai reseptor pada permukaan sel inang. Penentuan faktor virulen mana yang paling berperan sulit dilakukan karena demikian banyak dan beragam faktor virulen yang dimiliki *S. aureus*. (Brooks *et al*, 2007).

4) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa termasuk dalam genus *Pseudomonas*, yang ditentukan oleh Migula pada tahun 1984. Yang termasuk dalam genus tersebut adalah bakteri gram negatif, berbentuk tangkai, polar dan berflagel. Pada tahun 2000 spesies *Pseudomonas* spesies dideterminasikan meliputi *Pseudomonas aeruginosa* strain PA01.

Pseudomonas aeruginosa berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,6 x 2 μm . Bakteri ini terlihat sebagai bakteri tunggal, berpasangan, dan terkadang membentuk rantai yang pendek. *P. aeruginosa* termasuk bakteri gram negatif. Bakteri ini bersifat aerob, katalase positif, oksidase positif, tidak mampu memfermentasi tetapi dapat mengoksidasi glukosa/karbohidrat lain, tidak berspora, tidak mempunyai selubung (sheat) dan mempunyai flagel monotrika (flagel tunggal pada kutub) sehingga selalu bergerak. Bakteri ini dapat tumbuh di air suling dan akan tumbuh dengan baik dengan adanya unsur N dan C. Suhu optimum untuk pertumbuhan *P. aeruginosa* adalah 42°C. *P. aeruginosa* mudah tumbuh pada berbagai media pembiakan karena kebutuhan nutrisinya sangat sederhana. Di laboratorium, medium paling sederhana untuk pertumbuhannya digunakan asetat (untuk karbon) dan ammonium sulfat (untuk nitrogen).

Patogenesis

Faktor sifat yang memungkinkan organisme mengatasi pertahanan tubuh normal dan menimbulkan penyakit ialah : pili, yang melekat dan merusak membran basalis sel; polisakarida simpai, yang meningkatkan perlekatan pada jaringan tetapi tidak menekan fagositosis; suatu hemolisin

yang memiliki aktivitas fosfolipasa; kolagenasa dan elastasa dan flagel untuk membantu pergerakan.

Sedangkan faktor yang menentukan daya patogen adalah LPS mirip dengan yang ada pada *Enterobacteriaceae*; eksotoksin A, suatu transferasa ADP-ribosa mirip dengan toksin difteri yang menghentikan sintesis protein dan menyebabkan nekrosis di dalam hati; eksotoksin S yang juga merupakan transferasa ADP-ribosa yang mampu menghambat sintesis protein eukariota.

Produksi enzim-enzim dan toksin-toksin yang merusak barrier tubuh dan sel-sel inang menentukan kemampuan *Pseudomonas aeruginosa* menyerang jaringan. Endotoksin *P. aeruginosa* seperti yang dihasilkan bakteri gram negatif lain menyebabkan gejala sepsis dan syok septik. Eksotoksin A menghambat sintesis protein eukariotik dengan cara kerja yang sama dengan cara kerja toksin difteria (walaupun struktur kedua toksin ini tidak sama) yaitu katalisis pemindahan sebagian ADP-ribosil dari NAD kepada EF-2.

Pseudomonas aeruginosa menimbulkan berbagai penyakit diantaranya yaitu :

- Infeksi pada luka dan luka bakar menimbulkan nanah hijau kebiruan
- Infeksi saluran kemih.
- Infeksi pada saluran napas mengakibatkan pneumonia yang disertai nekrosis.
- Otitis eksterna ringan pada perenang
- Infeksi mata (Brooks *et al*, 2007).

Pengobatan

Pseudomonas aeruginosa meningkat secara klinik karena resisten terhadap berbagai antimikroba dan memiliki kemampuan untuk mengembangkan tingkat Multi Drug Resistance (MDR) yang tinggi. Definisi dari MDR-PA (Multi Drug Resistance-*Pseudomonas aeruginosa*) adalah resisten paling tidak terhadap 3-antimikroba yaitu kelas β -laktam, carbapenem, aminoglikosida, dan fluoroquinon.

P.aeruginosa tidak boleh diobati dengan terapi obat tunggal karena tingkat keberhasilan rendah dan bakteri dengan cepat jadi resisten. Pola kepekaan bakteri ini bervariasi secara geografik. Maka, diperlukan tes kepekaan sebagai pedoman untuk pemilihan terapi antimikroba. Penisillin bekerja aktif terhadap *P. aeruginosa* antara lain : tikarsilin, mezlosilin, dan pipseasilin digunakan dengan dikombinasikan bersama aminoglikosida biasanya gentamisin, tobramisin/ amikasin. Obat lain yang aktif terhadap *P. aeruginosa* antara lain aztreonam; imipinem; kuinolon baru, termasuk siprofloksasin. Sefalosporin generasi baru, seftazidim dan sefooperakson aktif melawan *P. aeruginosa*. Seftazidim digunakan secara primer pada terapi infeksi *P. aeruginosa*.

2.2.10 Manajemen Ulkus Diabetik

Dikutip dari Cahyono, 2007 beberapa manajemen tindakan pada ulkus diabetik terbagi atas:

a. Debridemen

Debridemen merupakan tindakan pembersihan benda asing dan jaringan nekrotik pada luka. Luka tidak akan sembuh apabila masih didapatkan jaringan nekrotik, debris, calus, fistula/rongga yang memungkinkan kuman berkembang. Setelah dilakukan debridemen luka harus diirigasi dengan larutan garam fisiologis atau pembersih lain dan dilakukan *dressing* (kompres).

Terdapat beberapa pilihan dalam tindakan debridemen, yaitu:

- Debridemen mekanik dilakukan menggunakan irigasi luka cairan fisiologis, *ultrasonic laser*, dan sebagainya, dalam rangka untuk membersihkan jaringan nekrotik.
- Debridemen secara enzimatis dilakukan dengan pemberian enzim eksogen secara topikal pada permukaan lesi. Enzim tersebut akan menghancurkan residu residu protein. Contohnya, kolagenase akan melisiskan kolagen dan elastin. Beberapa jenis debridement yang sering dipakai adalah papain, DNase dan fibrinolisin.
- Debridemen autolitik terjadi secara alami apabila seseorang terkena luka. Proses ini melibatkan makrofag dan enzim proteolitik endogen yang secara alami akan melisiskan jaringan nekrotik. Secara sintesis preparat hidrogel dan *hydrocolloid* dapat menciptakan kondisi lingkungan yang optimal bagi fagosit tubuh dan bertindak sebagai *agent* yang melisiskan jaringan nekrotik serta memacu proses granulasi. Belatung (*Lucilla*

serricata) yang disterilkan sering digunakan untuk debridemen biologi.

Belatung menghasilkan enzim yang dapat menghancurkan jaringan nekrotik.

- Debridemen bedah merupakan jenis debridemen yang paling cepat dan efisien. Tujuan debridemen bedah antara lain untuk mengevakuasi bakteri kontaminasi, mengangkat jaringan nekrotik sehingga dapat mempercepat penyembuhan, Menghilangkan jaringan kalus, dan mengurangi risiko infeksi lokal.

b. Mengurangi beban tekanan (*off Loading*)

Pada saat seseorang berjalan maka kaki mendapatkan beban yang besar. Pada penderita Diabetes Melitus yang mengalami neuropati permukaan plantar kaki mudah mengalami luka atau luka menjadi sulit sembuh akibat tekanan beban tubuh maupun iritasi kronis sepatu yang digunakan.

Salah satu hal yang sangat penting namun sampai kini tidak mendapatkan perhatian dalam perawatan kaki diabetik adalah mengurangi atau menghilangkan beban pada kaki (*off loading*). Upaya *off loading* berdasarkan penelitian terbukti dapat mempercepat kesembuhan ulkus. Metode *off loading* yang sering digunakan adalah: mengurangi kecepatan saat berjalan kaki, istirahat (*bed rest*), kursi roda, alas kaki, *Removable Cast Walker*, *Total Contact Cast*, *Walker*, *sepatu boot ambulatory*. *Total contact cast* merupakan metode *off loading* yang paling efektif dibandingkan metode yang lain. Berdasarkan penelitian Armstrong TCC dapat mengurangi tekanan pada luka secara signifikan dan memberikan kesembuhan antara 73%-100%. TCC dirancang mengikuti bentuk kaki dan tungkai, dan dirancang agar tekanan plantar kaki terdistribusi secara merata. Telapak kaki

bagian tengah diganjal dengan karet sehingga memberikan permukaan rata dengan telapak kaki sisi depan dan belakang (tumit).

c. Teknik Dressing pada luka Diabetikum

Teknik dressing pada luka diabetes yang terkini menekankan metode moist wound healing atau menjaga agar luka dalam keadaan lembab. Luka akan menjadi cepat sembuh apabila eksudat dapat dikontrol, menjaga agar luka dalam keadaan lembab, luka tidak lengket dengan bahan kompres, terhindar dari infeksi dan permeabel terhadap gas. Tindakan dressing merupakan salah satu komponen penting dalam mempercepat penyembuhan lesi.

Prinsip dressing adalah bagaimana menciptakan suasana dalam keadaan lembab sehingga dapat meminimalisasi trauma dan risiko operasi. Ada beberapa faktor yang harus dipertimbangkan dalam memilih dressing yang akan digunakan, yaitu tipe ulkus, ada atau tidaknya eksudat, ada tidaknya infeksi, kondisi kulit sekitar dan biaya.

d. Pengendalian Infeksi

Pemberian antibiotika didasarkan pada hasil kultur kuman. Namun sebelum hasil kultur dan sensitifitas kuman tersedia antibiotika harus segera diberikan secara empiris pada kaki diabetik yang terinfeksi. Antibiotika yang disarankan pada diabetik terinfeksi pada ulkus diabetika ringan / sedang antibiotika yang diberikan di fokuskan pada patogen gram positif.

Pada ulkus terinfeksi yang berat (*limb or life threatening infection*) kuman lebih bersifat polimikrobial (mencakup bakteri gram positif berbentuk coccus, gram negatif berbentuk batang, dan bakteri anaerob) antibiotika harus bersifat broadspectrum, diberikan secara injeksi. Pada infeksi berat yang bersifat limb

threatening infection dapat diberikan beberapa alternatif antibiotika seperti: ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, Cefotaxime atau ceftazidime+clindamycin, fluoroquinolone+clindamycin.

Sementara pada infeksi berat yang bersifat *life threatening infection* dapat diberikan beberapa alternatif antibiotika seperti berikut: ampicillin/sulbactam+aztreonam, piperacillin/tazobactam+vancomycin, vancomycin+metronidazole+ceftazidime, imipenem/cilastatin atau fluoroquinolone+vancomycin+metronidazole. Pada infeksi berat pemberian antibiotika diberikan selama 2 minggu atau lebih.

Bila ulkus disertai osteomielitis penyembuhannya menjadi lebih lama dan sering kambuh. Maka pengobatan osteomielitis di samping pemberian antibiotika juga harus dilakukan reseksi bedah. Antibiotika diberikan secara empiris, melalui parenteral selama 6 minggu dan kemudian dievaluasi kembali melalui foto radiologi. Apabila jaringan nekrotik tulang telah direseksi sampai bersih pemberian antibiotika dapat dipersingkat, biasanya memerlukan waktu 2 minggu (Cahyono, 2007).

Tabel 4. Antibiotik Empiris yang disarankan pada ulkus diabetik terinfeksi menurut Lipsky, 2004

No	Derajat Infeksi	Rute pemberian	Antibiotik yang direkomendasikan	Antibiotik alternatif
1	Ringan/sedang	oral	<ul style="list-style-type: none"> • Cephalexin (500 mg 4 x sehari) • Amoxicili/clavulanate (875/125 mg 2 x sehari) • Clindamicyn (300 mg 3 x sehari) 	<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (750 mg setiap hari) ± clindamicyn (300 mg 3 x sehari) • Trimethoprim-selfametoxazole / (2 dosis 2x sehari)
2	Sedang/ berat	Intravena sampai stabil kemudian ganti oral	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilin/sulbactam 3 g 4 x sehari • Clindamicin (450 mg 4 x sehari) + ciprofloxacin (750 mg 2 x sehari) 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacilin/tazobactam (3,3 g 4 x sehari) • Clindamicyn (600 mg 3 x sehari) + ceftazidime (2 g 3 x sehari)
3	Mengancam jiwa	Intravena diperpanjang	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem/ cilastin (500 mg 4 x sehari) • Clindamicyn (900 mg 3 x sehari) + tobramycin (5,1 mg/kgbb/hari) + ampicilin (50 mg/kgbb 4 x sehari) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycin (15 mg/kgbb 2x sehari) + aztreonam (2 g 3 x sehari) + metronidazole (7,5 mg/kg 4 kali sehari)

2.3 Antibiotik

2.3.1 Definisi Antibiotik

Antibiotik adalah agen yang digunakan untuk mencegah dan mengobati suatu infeksi karena bakteri. Antibiotik merupakan zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang menghambat pertumbuhan atau membunuh organisme yang lain (Setiabudy & Gan, 2004).

2.3.2 Penggolongan Antibiotik

Penggolongan antibiotik dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

1) Berdasarkan struktur kimia antibiotik

Berdasarkan struktur kimianya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut:

- a. Golongan Aminoglikosida, antara lain amikasin, dibekasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, netilmisin, paromomisin, sisomisin, streptomisin, tobramisin.
- b. Golongan Beta-Laktam, antara lain
 - o Golongan karbapenem: ertapenem, imipenem, meropenem.
 - o Golongan sefalosporin: sefalekssin, sefazolin, sefuroksim, sefadroksil, seftazidim.
 - o Golongan beta-laktam monosiklik, dan golongan penisilin: penisilin, amoksisilin. Penisilin adalah suatu agen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur jenis *Penicillium chrysognum*.
- c. Golongan Glikopeptida, antara lain vankomisin, teikoplanin, ramoplanin dan dekaplanin.

- d. Golongan Poliketida, antara lain golongan makrolida (eritromisin, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin), golongan ketolida (telitromisin), golongan tetrasiklin (doksisisiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin).
- e. Golongan Polimiksin, antara lain polimiksin dan kolistin.
- f. Golongan Kinolon (fluorokinolon), antara lain asam nalidiksat, siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, dan trovafloksasin.
- g. Golongan Streptogramin, antara lain pristinamycin, virginiamycin, mikamycin, dan kinupristin-dalfopristin.
- h. Golongan Oksazolidinon, antara lain linezolid.
- i. Golongan Sulfonamida, antara lain kotrimoksazol dan trimetoprim.
- j. Antibiotik lain yang penting, seperti kloramfenikol, klindamisin dan asam fusidat.

2) Berdasarkan toksisitas selektif

Berdasarkan sifat toksisitas selektif, ada antibiotik yang bersifat bakteriostatik dan ada yang bersifat bakterisid. Agen bakteriostatik menghambat pertumbuhan bakteri. Sedangkan agen bakterisida membunuh bakteri. Perbedaan ini biasanya tidak penting secara klinis selama mekanisme pertahanan pejamu terlibat dalam eliminasi akhir patogen bakteri. Pengecualiannya adalah terapi infeksi pada pasien *immunocompromised* dimana menggunakan agen-agen bakterisida (Neal, 2006).

Kadar minimal yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuhnya, masing – masing dikenal sebagai kadar hambat minimal (KHM) dan kadar bunuh minimal (KBM). Antibiotik tertentu aktivitasnya dapat

meningkat dari bakteriostatik menjadi bakterisid bila kadar antimikrobanya ditingkatkan melebihi KHM (Setiabudy & Gan, 2004).

3) Berdasarkan mekanisme kerja antibiotik

Berdasarkan mekanisme kerjanya terhadap bakteri, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut :

a. Inhibitor sintesis dinding sel bakteri

Memiliki efek bakterisidal dengan cara memecah enzim dinding sel dan menghambat enzim dalam sintesis dinding sel. Contohnya antara lain golongan β -Laktam seperti penisilin, sefalosporin, karbapenem, monobaktam, dan inhibitor sintesis dinding sel lainnya seperti vancomycin, basitrasin, fosfomycin, dan daptomycin.

b. Inhibitor sintesis protein bakteri

Memiliki efek bakterisidal atau bakteriostatik dengan cara mengganggu sintesis protein tanpa mengganggu sel-sel normal dan menghambat tahap-tahap sintesis protein. Obat-obat yang aktivitasnya menginhibitor sintesis protein bakteri seperti aminoglikosida, makrolida, tetrasiklin, streptogamin, klindamisin, oksazolidinon, kloramfenikol.

c. Menghambat sintesa folat

Mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti sulfonamida dan trimetoprim. Bakteri tidak dapat mengabsorpsi asam folat, tetapi harus membuat asam folat dari PABA (asam paraaminobenzoat), pteridin, dan glutamat. Sedangkan pada manusia, asam folat merupakan vitamin dan kita tidak dapat menyintesis asam folat. Hal ini menjadi suatu target yang baik dan selektif untuk senyawa-senyawa antimikroba.

d. Mengubah permeabilitas membran sel

Memiliki efek bakteriostatik dan bakteriosidatik dengan menghilangkan permeabilitas membran dan oleh karena hilangnya substansi seluler menyebabkan sel menjadi lisis. Obat-obat yang memiliki aktivitas ini antara lain polimiksin, amfoterisin B, gramisidin, nistatin, kolistin.

e. Mengganggu sintesis DNA

Mekanisme kerja ini terdapat pada obat-obat seperti metronidasol, kinolon, novobiosin. Obat-obat ini menghambat asam deoksiribonukleat (DNA) girase sehingga menghambat sintesis DNA. DNA girase adalah enzim yang terdapat pada bakteri yang menyebabkan terbukanya dan terbentuknya superheliks pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA.

f. Mengganggu sintesa RNA, seperti rifampisin.

4) Berdasarkan aktivitas antibiotik

Berdasarkan aktivitasnya, antibiotik dikelompokkan sebagai berikut:

a. Antibiotika spektrum luas (*broad spectrum*)

Contohnya seperti tetrasiklin dan sefalosporin efektif terhadap organisme baik gram positif maupun gram negatif. Antibiotik berspektrum luas sering kali dipakai untuk mengobati penyakit infeksi yang menyerang belum diidentifikasi dengan pembiakan dan sensitifitas.

b. Antibiotika spektrum sempit (*narrow spectrum*)

Golongan ini terutama efektif untuk melawan satu jenis organisme. Contohnya penisilin dan eritromisin dipakai untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram positif. Karena antibiotik berspektrum sempit

bersifat selektif, maka obat-obat ini lebih aktif dalam melawan organisme tunggal tersebut daripada antibiotik berspektrum luas

5) Berdasarkan pola bunuh antibiotik

Terdapat 2 pola bunuh antibiotik terhadap kuman yaitu:

a. Time dependent killing.

Pada pola ini antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya dipertahankan cukup lama di atas Kadar Hambat Minimal kuman. Contohnya pada antibiotik penisilin, sefalosporin, linezolid, dan eritromisin.

b. Concentration dependent killing.

Pada pola ini antibiotik akan menghasilkan daya bunuh maksimal jika kadarnya relatif tinggi atau dalam dosis besar, tapi tidak perlu mempertahankan kadar tinggi ini dalam waktu lama. Contohnya pada antibiotik aminoglikosida, fluorokuinolon, dan ketolid (Febiana, 2012).

2.3.3 Resistensi Antibiotik

Resistensi sel mikroba ialah suatu sifat tidak terganggunya kehidupan sel mikroba oleh antimikroba. Sifat ini dapat merupakan suatu mekanisme alamiah untuk bertahan hidup (Setiabudy & Gan, 2004).

Resistensi terhadap antibiotik bisa di dapat atau bawaan. Pada resistensi bawaan, semua spesies bakteri bisa resisten terhadap suatu obat sebelum bakteri kontak dengan obat tersebut. Yang serius secara klinis adalah resistensi yang di dapat, dimana bakteri yang pernah sensitif terhadap suatu obat menjadi resisten.

Resistensi silang juga dapat terjadi antara obat-obat antibiotik yang mempunyai kerja yang serupa seperti penisilin dan sefalosporin.

Mekanisme yang bertanggung jawab untuk resistensi terhadap suatu antibiotika adalah sebagai berikut:

- a. Perubahan tempat kerja (target site) obat pada mikroba.
- b. Mikroba menurunkan permeabilitasnya sehingga obat sulit masuk kedalam sel.
- c. Inaktivasi obat oleh mikroba.
- d. Mikroba membentuk jalan pintas untuk menghindari tahap yang dihambat oleh antimikroba.
- e. Meningkatkan produksi enzim yang dihambat oleh antimikroba (Setiabudy & Gan, 2004).

Peningkatan kejadian resistensi bakteri terhadap antibiotik bisa terjadi dengan 2 cara, yaitu:

1. Mekanisme *Selection Pressure*. Jika bakteri resisten tersebut berbiak secara duplikasi setiap 20-30 menit (untuk bakteri yang berbiak cepat), maka dalam 1-2hari, seseorang tersebut dipenuhi oleh bakteri resisten. Jika seseorang terinfeksi oleh bakteri yang resisten maka upaya penanganan infeksi dengan antibiotik semakin sulit.
2. Penyebaran resistensi ke bakteri yang non-resisten melalui plasmid. Hal ini dapat disebarkan antar kuman sekelompok maupun dari satu orang ke orang lain (Permenkes, 2011).

Ada dua strategi pencegahan peningkatan bakteri resisten:

1. Untuk *selection pressure* dapat diatasi melalui penggunaan antibiotik secara bijak (*prudent use of antibiotics*).
2. Untuk penyebaran bakteri resisten melalui plasmid dapat diatasi dengan meningkatkan ketaatan terhadap prinsip-prinsip kewaspadaan standar (*universal precaution* (Permenkes, 2011)).

Faktor Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Pemahaman mengenai sifat farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik sangat diperlukan untuk menetapkan jenis dan dosis antibiotik secara tepat. Agar dapat menunjukkan aktivitasnya sebagai bakterisida ataupun bakteriostatik, antibiotik harus memiliki beberapa sifat berikut ini:

- a. Aktivitas mikrobiologi. Antibiotik harus terikat pada tempat ikatan spesifiknya (misalnya ribosom atau ikatan penisilin pada protein).
- b. Kadar antibiotik pada tempat infeksi harus cukup tinggi. Semakin tinggi kadar antibiotik semakin banyak tempat ikatannya pada sel bakteri.
- c. Antibiotik harus tetap berada pada tempat ikatannya untuk waktu yang cukup memadai agar diperoleh efek yang adekuat.
- d. Kadar hambat minimal. Kadar ini menggambarkan jumlah minimal obat yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Permenkes, 2011).

2.3.4 Penggunaan Antibiotik dalam klinik

a. Pemilihan Antibiotika

Seleksi rasional obat antimikroba bergantung pada hal berikut:

1) Diagnosis

Diagnosis etiologik khusus harus disusun. Hal ini sering dapat dilakukan atas dasar kesan klinis. Dengan demikian, pada pneumonia lobaris atau infeksi saluran kemih yang khas, hubungan antara gambaran klinik dan bakteri penyebab sudah cukup konstan, sehingga memungkinkan pemilihan antibiotikan berdasarkan kesan klinik saja. Namun, dalam kasus ini sekalipun, sebagai tindakan pencegahan terhadap kesalahan diagnosis, lebih baik diambil bahan pemeriksaan bakteriologik sebelum pemberian obat antimikroba.

Pada sebagian besar infeksi, hubungan antara penyebab dan gambaran klinik tidak selalu sama. Karena itu, bahan pemeriksaan yang tepat perlu diperoleh untuk identifikasi bakteriologik bakteri penyebab. Segera setelah bahan pemeriksaan ini diperoleh, dapatlah dilakukan kemoterapi berdasarkan “tebakan terbaik”. Setelah bakteri penyebab dapat diidentifikasi melalui proses laboratorium, dapatlah kemoterapi diubah seperlunya.

2) Tes Kepekaan

Tes laboratorium untuk kepekaan terhadap antibiotika diperlukan pada keadaan berikut:

- Bila mikroorganisme yang diisolasi adalah dari golongan yang biasa resisten terhadap obat antimikroba, misalnya bakteri gram-negatif dari usus

- Bila proses infeksi dapat menjadi fatal kecuali kalau diobati secara khusus, misalnya: meningitis, septikemia
- Pada infeksi tertentu yang memerlukan obat pembasmi bakteri yang kerja bakterisidalnya cepat, jadi bukan saja bersifat bakteriostatik (Brooks *et al*, 2007).

Prinsip pemilihan antibiotik meliputi:

- a) Antibiotik yang disesuaikan dengan pola kuman lokal dan sensitifitas bakteri.
- b) Antibiotik yang bermutu
- c) Antibiotik yang cost effective (Bina Yanfar, 2011).

b. Prinsip Penggunaan Terapi Antibiotik Kombinasi

Berikut adalah beberapa prinsip penggunaan terapi antibiotik kombinasi:

- a) Antibiotik kombinasi adalah pemberian antibiotik lebih dari satu jenis untuk mengatasi infeksi.
- b) Tujuan pemberian antibiotik kombinasi adalah:
 - Meningkatkan aktivitas antibiotik pada infeksi spesifik (efek sinergis atau aditif)
 - Mengatasi infeksi campuran yang tidak dapat ditanggulangi oleh satu jenis antibiotik saja
 - Mengatasi kasus infeksi yang membahayakan jiwa yang belum diketahui bakteri penyebabnya.
- c) Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan kombinasi antibiotik:
 - Kombinasi antibiotik yang bekerja pada target yang berbeda dapat mempengaruhi efektivitas antibiotik (sinergis atau antagonis).

- Suatu kombinasi antibiotik dapat memiliki toksisitas yang bersifat aditif atau superaditif. Contoh: Vankomisin secara tunggal memiliki efek nefrotoksik minimal, tetapi pemberian bersama aminoglikosida dapat meningkatkan toksisitasnya.
 - Kombinasi antibiotik tidak efektif untuk mencegah resistensi.
 - Pengetahuan jenis infeksi, data mikrobiologi dan antibiotik diperlukan untuk mendapatkan kombinasi bijak dengan hasil efektif.
 - Hindari penggunaan kombinasi antibiotik untuk terapi empiris jangka lama.
 - Pertimbangkan peningkatan biaya.
- d) Rute pemberian oral seharusnya menjadi pilihan pertama untuk terapi infeksi. Pada infeksi sedang sampai berat dapat dipertimbangkan menggunakan antibiotik parenteral.
- e) Lamanya pemberian antibiotik empiris adalah dalam jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologis dan kondisi klinis pasien serta data penunjang lainnya (Bina Yanfar, 2011).

2.3.5 Faktor Interaksi dan Efek Samping Obat

Pemberian antibiotik secara bersamaan dengan antibiotik lain, obat lain atau makanan dapat menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Efek dari interaksi yang dapat terjadi cukup beragam mulai dari yang ringan seperti penurunan absorpsi obat atau penundaan absorpsi hingga meningkatkan efek toksik obat

lainnya. Sebagai contoh pemberian siprofloksasin bersama dengan teofilin dapat meningkatkan kadar teofilin dan dapat berisiko terjadinya henti jantung atau kerusakan otak permanen. Demikian juga pemberian doksisisiklin bersama dengan digoksin akan meningkatkan efek toksik dari digoksin yang bisa fatal bagi pasien.

2.3.6 Evaluasi penggunaan Antibiotik

2.3.6.1 Tujuan Evaluasi Penggunaan Antibiotik:

1. Mengetahui jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit
2. Mengetahui dan mengevaluasi kualitas penggunaan antibiotik di rumah sakit
3. Sebagai dasar dalam menetapkan surveilans penggunaan antibiotik di rumah sakit secara sistematis dan terstandar.
4. Sebagai indikator kualitas layanan rumah sakit

Evaluasi penggunaan antibiotik dapat dilakukan secara kuantitatif maupun kualitatif. Evaluasi secara kuantitatif dapat dilakukan dengan penghitungan DDD per 100 hari rawat (DDD per 100 bed days), untuk mengevaluasi jenis dan jumlah antibiotik yang digunakan. Evaluasi secara kualitatif dapat dilakukan antara lain dengan metode Gyssen, untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan antibiotik.

2.3.6.2 Penilaian Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Kuantitas penggunaan antibiotik adalah jumlah penggunaan antibiotik di rumah sakit yang diukur secara retrospektif dan prospektif melalui studi validasi. Evaluasi penggunaan antibiotik secara retrospektif dapat dilakukan dengan

memperhatikan ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose). DDD adalah asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa.

Penilaian penggunaan antibiotik di rumah sakit dengan satuan DDD/100 hari rawat; dan di komunitas dengan satuan DDD/1000 penduduk. Untuk mempermudah perhitungan dapat dilakukan dengan menggunakan piranti lunak ABC calc yang dikembangkan oleh World Health Organization (WHO). Studi validasi adalah studi yang dilakukan secara prospektif untuk mengetahui perbedaan antara jumlah antibiotik yang benar digunakan pasien dibandingkan dengan yang tertulis di rekam medis (Bina Yanfar, 2011).

3) Sejarah sistem ATC/DDD

Penelitian penggunaan obat semakin meningkat sejak kelahiran metode ATC/DDD tahun 1960. Pada symposium *The Consumption of Drugs* di Oslo tahun 1969 dan *The Drug Utilization Research Group (DURG)*, disetujui untuk dilakukan studi penggunaan diperlukan suatu sistem klasifikasi internasional. Sistem *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dimodifikasi dan dikembangkan para peneliti Norwegia oleh *The European Pharmaceutical Market Research Association (EPHMA)*. *Defined Daily Dose (DDD)* digunakan untuk memperbaiki unit pengukuran tradisional untuk digunakan dalam studi penggunaan obat (WHO, 2011).

The Nordic Council on Medicines (NLN) didirikan pada tahun 1975, digabung dengan Norwegia untuk mengembangkan sistem ATC/DDD. NLN mempublikasikan *Nordic Statistic on Medicines* menggunakan metodologi ATC/DDD untuk pertama kalinya pada tahun 1976 (WHO, 2011).

ATC/DDD untuk studi penggunaan obat direkomendasikan oleh Kantor Regional WHO Eropa pada tahun 1981 sebagai sistem pengukuran obat internasional. *The WHO Collaborating for Drug Statistics Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982 bertugas sebagai badan pusat yang bertanggung jawab untuk mengkoordinasi penggunaan metodologi ini. Pusatnya dibangun oleh Pemerintah Norwegia tepatnya di The Norwegian Institute of Public Health (WHO, 2011).

Untuk menyeragamkan studi penggunaan obat internasional dan untuk merealisasikan dalam mencapai akses universal kebutuhan obat dan penggunaan obat yang rasional di negara-negara berkembang, pada tahun 1996, WHO menyatakan perlu untuk mengembangkan penggunaan sistem ATC/DDD sebagai suatu standar internasional untuk studi penggunaan obat yang pusatnya di Genewa di samping kantor regional WHO Eropa di Copenhagen. Akses informasi standar dan validasi pada penggunaan obat penting untuk mengikuti audit pola penggunaan obat, identifikasi masalah, edukasi atau intervensi lain dan memonitor outcome dari intervensi (WHO, 2011).

4) Tujuan Sistem ATC/DDD

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah presentasi dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain (WHO, 2011).

Tujuan utama *The Centre and Working Group* adalah untuk menjaga stabilitas kode ATC dan DDD sepanjang waktu untuk mengikuti trend penggunaan obat, studi penggunaan obat ini tidak dipengaruhi oleh perubahan

sistem. Ada alasan yang kuat untuk membuat suatu perubahan dalam klasifikasi atau DDD dimana perubahan yang terjadi berdasarkan alasan permintaan yang secara tidak langsung berhubungan dengan studi penggunaan obat. Berdasarkan alasan inilah sistem ATC/DDD tidak sesuai apabila dijadikan pedoman dalam pengambilan keputusan pembelanjaan, harga, dan substitusi terapeutik (WHO, 2011).

5) Sistem Klasifikasi ATC

Sistem klasifikasi ATC digunakan untuk mengklasifikasikan obat. Sistem ini dikontrol oleh *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*, dan pertama kali dipublikasikan tahun 1976. Obat dibagi menjadi kelompok yang berbeda menurut organ atau sistem dimana obat tersebut beraksi dan atau berdasarkan karakteristik terapeutik dan kimianya. Obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda.

a) Level pertama, level yang paling luas, obat dibagi menjadi 14 kelompok utama anatomi. Kode level pertama berdasarkan huruf, contoh : “B” untuk Blood and blood forming organs.

- A Alimentary tract and metabolism
- B Blood and blood forming organs
- C Cardiovascular system
- D Dermatology
- G Genitourinary system and sex hormone
- H Systemic hormonal preparations
- J Anti-infectives for systemic
- L Antineoplastic and immunomodulating

- M Musculo-skeletal system
- N Nervous system
- P Antiparasitic product, insecticides and repellents
- R Respiratory system
- S Sensory organs
- V Various

- b) Level 2, kelompok utama farmakologi dan terdiri dari dua digit.
- c) Level 3, kelompok farmakologi dan terdiri dari satu huruf.
- d) Level 4, kelompok kimia dan terdiri dari satu huruf.
- e) Level 5, kelompok zat kimia dan terdiri dari dua digit.

Contoh : ATC J01CA01 adalah kode untuk Ampicillin

Adapun maknanya adalah sebagai berikut:

Struktur ATC

J : Antiinfective for systemic

Level 1, kelompok utama anatomi

J01 : Antibacterial for systemic use

Level 2, kelompok utama farmakologi

J01C : Beta-Lactam Antibiotikals, Penicillins

Level 3, kelompok farmakologi

J01CA : Penicillins with extended spectrum

Level 4, kelompok kimia

J01CA01 : Ampicillin

Level 5, kelompok zat kimia

Prinsip umum klasifikasi :

- 1) Penggunaan terapi utama
- 2) Satu kode untuk setiap sediaan
- 3) Satu zat dapat mempunyai kode ATC lebih dari satu bila mempunyai kekuatan dan bentuk sediaan lebih dari satu untuk terapi yang berbeda (WHO, 2011).

6) Unit Pengukuran DDD

DDD diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata perhari yang digunakan untuk indikasi utama orang dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai kode ATC (WHO, 2011).

Penggunaan satuan unit biaya dalam studi kuantitatif penggunaan obat dapat digunakan dalam membantu memonitor pengeluaran biaya obat untuk masalah yang efektif dan mengidentifikasi masalah penggunaan obat untuk menyusun langkah kebijakan penggunaan obat. Analisis penggunaan obat dalam unit kuantitas dapat membantu dalam mengidentifikasi penggunaan yang overuse dan underuse dalam pengobatan sendiri dan kelompok. Metode DDD merubah dan menyeragamkan data kuantitas produk yang ada seperti dalam berbagai bentuk sediaan seperti tablet, injeksi vial, dan botol kedalam perkiraan kasar dari pemaparan obat yang dinamakan sebagai dosis harian (WHO, 2011).

Jumlah unit DDD yang direkomendasikan pada pengobatan mungkin dinyatakan dalam satuan milligram untuk sediaan padat oral seperti tablet dan kapsul, atau milliliter untuk sediaan cair oral dan sediaan injeksi. Perubahan data penggunaan dapat diperoleh dari data catatan inventaris farmasi atau data statistik penjualan yang akan menunjukan nilai DDD kasar untuk mengidentifikasi seberapa

potensial terapi harian dari pengobatan yang diperoleh, terdistribusi atau yang dikonsumsi. Penggunaan obat dapat dibandingkan dengan menggunakan unit sebagai :

- 1) Jumlah DDD per 1000 populasi per hari, untuk total penggunaan
- 2) Jumlah DDD per 1000 hari kunjungan rawat jalan, untuk total penggunaan di Puskesmas (WHO, 2011).

Data penggunaan obat yang dipresentasikan pada DDD hanya memberikan perkiraan penggunaan dan tidak memberikan gambaran penggunaan yang pasti. DDD merupakan unit pengukuran tetap yang tidak tergantung pada harga dan bentuk sediaan untuk mengakses trend penggunaan obat dan untuk menunjukkan perbandingan antar kelompok populasi (WHO, 2011).

Unit DDD dapat digunakan untuk membandingkan penggunaan obat yang berbeda dalam satu kelompok terapi yang sama, dimana mempunyai kesamaan efikasi tapi berbeda dalam dosis kebutuhan, atau pengobatan dalam terapi yang berbeda. Penggunaan obat dapat dibandingkan setiap waktu untuk memonitor tujuan dan untuk menjamin dari adanya intervensi komite terapi medik dalam meningkatkan penggunaan obat. Penggunaan dalam area geografi yang berbeda dapat juga dibandingkan dengan metode ini (WHO, 2011).

Keuntungan :

- 1) Unit tetap yang tidak dipengaruhi perubahan harga dan mata uang serta bentuk sediaan.
- 2) Mudah diperbandingkan institusi, nasional, regional, internasional (WHO, 2011).

Keterbatasan :

- 1) Tidak menggambarkan penggunaan yang sebenarnya.
- 2) Belum lengkap untuk semua obat : topical, vaksin, anastesi

Faktor kritis untuk keberhasilan aplikasi ATC/DDD :

- 1) Mengetahui prinsip-prinsip ATC/DDD
- 2) Perhatikan perubahan-perubahan
- 3) Koleksi data yang akurat
- 4) Pertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (WHO, 2011).

Penetapan DDD ditetapkan dengan prinsip umum sebagai berikut :

- 1) Dosis rata-rata orang dewasa yang digunakan untuk indikasi utama yang direfleksikan dengan kode ATC. Ketika dikonversikan dosis ke berat badan, seorang dewasa dianggap 70 kg. Pada keadaan yang khusus, terutama untuk anak-anak (seperti mixture, suppositoria) digunakan DDD untuk orang dewasa. Kecuali yang dibuat khusus untuk anak-anak, seperti hormone pertumbuhan dan tablet fluoride.
- 2) Dosis pemeliharaan. Beberapa obat digunakan dalam dosis yang berbeda tetapi tidak direfleksikan dalam DDD.
- 3) Dosis terapi yang biasa digunakan.
- 4) DDD biasanya berdasarkan pernyataan isi (kekuatan) produk. Variasi dalam bentuk garam biasanya tidak memberikan perbedaan DDD. Kecuali digambarkan pada guidelines untuk kelompok ATC yang berbeda (WHO, 2006).

Perhitungan Kuantitas Penggunaan obat dengan unit pengukuran DDD dapat dilakukan sebagai berikut :

- 1) Dihitung data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial dan kekuatan; g, mg dan kemudian disesuaikan dengan ATC.
- 2) Dihitung total kuantitas yang dikonsumsi (unit dikali dengan kekuatan)
- 3) Dibagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan (DDD definitif)
- 4) Dibagi kuantitas total (DDD) dengan jumlah pasien (WHO, 2011).

Berikut adalah rumus perhitungan konsumsi antibiotik, DDD per 100 hari rawat:

$$\text{DDD per 100 hari rawat inap} = \frac{(\text{jumlah gram AB terjual dalam setahun})}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{(\text{populasi} \times 365)}$$

Cara perhitungan:

Untuk menghitung penggunaan antibiotik selama 1 tahun

- a. Jumlah antibiotik terjual adalah jumlah antibiotik terjual dalam waktu 1 tahun
- b. DDD WHO sesuai dengan ATC/DDD , WHO 2006
- c. Angka 100 untuk 100 hari rawat
- d. Jumlah populasi: (jumlah tempat tidur x dengan Bed Occupation Rate (BOR) Rumah Sakit dalam tahun yang sama)
- e. Angka 365: lamanya hari dalam 1 tahun.

Kuantitas penggunaan antibiotik juga dapat dinyatakan dalam DDD 100 patient-days.

Cara perhitungan:

- Dikumpulkan data semua pasien yang menerima terapi antibiotik.
- Dikumpulkan lamanya waktu perawatan pasien rawat inap (total Length Of Stay, LOS semua pasien).
- Dihitung jumlah dosis antibiotik (gram) selama dirawat.
- Dihitung DDD 100 patient-days:

$$\text{DDD 100 patient-days} = \frac{(\text{jumlah gram AB yang digunakan oleh pasien})}{\text{Standar DDD WHO dalam gram}} \times \frac{100}{(\text{total loss})}$$

2.3.6.3 Penilaian Kualitas Penggunaan Antibiotik

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotik. Penilaian kualitas penggunaan antibiotik sebaiknya dilakukan secara prospektif oleh minimal tiga reviewer (dokter ahli infeksi, apoteker, dokter yang merawat).

Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan data yang terdapat pada Rekam Pemberian Antibiotik (RPA), catatan medik pasien dan kondisi klinis pasien. Berikut ini adalah langkah yang sebaiknya dilakukan dalam melakukan penilaian kualitas penggunaan antibiotik:

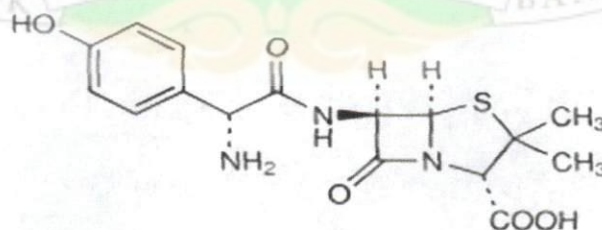
1. Untuk melakukan penilaian, dibutuhkan data diagnosis, keadaan klinis pasien, hasil kultur, jenis dan regimen antibiotik yang diberikan.
2. Untuk setiap data pasien, dilakukan penilaian sesuai alur pada Lampiran 1.

3. Hasil penilaian dikategorikan sebagai berikut: (Gysen IC, 2005):

- Kategori 0 = penggunaan antibiotik tepat/bijak
- Kategori I = penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
- Kategori IIA = penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
- Kategori IIB = penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
- Kategori IIC = penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
- Kategori IIIA = penggunaan antibiotik terlalu lama
- Kategori IIIB = penggunaan antibiotik terlalu singkat
- Kategori IVA = ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVB = ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
- Kategori IVC = ada antibiotik lain yang lebih murah
- Kategori IVD = ada antibiotik lain yang spektrum antibakterinya lebih sempit
- Kategori V = tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
- Kategori VI = data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

2.3.7 Antibiotik yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik

a) Amoxicylin



Amoksisilin digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh bakteri tertentu, seperti pneumonia, bronkitis, gonore, dan infeksi

pada telinga, hidung, tenggorokan, saluran kemih, dan kulit. Obat ini juga digunakan dalam kombinasi dengan obat-obatan lainnya untuk menghilangkan *H. pylori*, bakteri yang menyebabkan bisul. Amoksisilin adalah kelas obat yang disebut antibiotik seperti penisilin. Obat ini bekerja dengan cara menghentikan pertumbuhan bakteri. Antibiotik tidak akan bekerja untuk pilek, flu, dan infeksi virus lainnya.

Indikasi:

Amoksisilin digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif (*Haemophilus Influenza*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*). Amoksisilin juga dapat digunakan untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh bakteri positif (seperti; *Streptococcus pneumoniae*, enterococci, nonpenicilinase-producing staphylococci, *Listeria*) tetapi walaupun demikian, aminopenisilin, amoksisilin secara umum tidak dapat digunakan secara sendirian untuk pengobatan yang disebabkan oleh infeksi streptococcus dan staphylococcal.

Mekanisme Kerja:

Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat satu atau lebih pada ikatan penisilin-protein (PBPs – Protein binding penisilin's), sehingga menyebabkan penghambatan pada tahapan akhir transpeptidase sintesis peptidoglikan dalam dinding sel bakteri, akibatnya biosintesis dinding sel terhambat, dan sel bakteri menjadi pecah (lisis).

Farmakologi

- Absorpsi : cepat dan hampir sempurna, tidak dipengaruhi oleh makanan.
- Distribusi : secara luas terdistribusi dalam seluruh cairan tubuh serta tulang; penetrasi lemah kedalam sel mata dan menembus selaput otak; konsentrasi tinggi dalam urin; mampu menembus placenta; konsentrasi rendah dalam air susu ibu.
- Ikatan protein : 17-20%.
- Metabolisme : secara parsial melalui hepar.
- $T_{1/2}$ eliminasi :

Bayi lahir sempurna: 3,7 jam

Anak-anak : 1-2 jam.

Dewasa: fungsi ginjal normal 0.7-1,4 jam.

ClCr <10 mL/menit: 7-12 jam.

Time Peak; kapsul 2 jam; suspensi 1 jam.
- Eksresi: urin (80% bentuk utuh); pada neonates eksresi lebih rendah
- Dialisis:

Moderat dialisis melalui Hemo atau peritoneal diálisis: 20-50%

Dialisis melalui Arteriovenous atau venovenous mampu memfilter 50mg/ liter amoksisilin.

Efek Samping:

- Susunan Saraf Pusat : Hiperaktif, agitasi, ansietas, insomnia, konfusi, kejang, perubahan perilaku, pening.

- Kulit : Acute exanthematous pustulosis, rash, erytema multiform, sindrom stevens-johnson, dermatitis, tixic ephidermal necrolisis, hypersensitif vasculitis, urticaria.
- GI : Mual, muntah, diare, hemorrhagic colitis, pseudomembranous colitis, hilangnya warna gigi.
- Hematologi : Anemia, anemia hemolitik, trombositopenia, trombositopenia purpura, eosinophilia, leukopenia, agranulositosis.
- Hepatic : AST (SGOT) dan ALT (SGPT) meningkat, cholestatic joundice, hepatic cholestasis, acute cytolytic hepatitis.
- Renal : Cristalluria

Kontraindikasi:

Kontraindikasi untuk pasien yang hipersensitif terhadap amoksisilin, penisilin, atau komponen lain dalam obat.

Interaksi dengan obat

Meningkatkan efek toksik:

- Disulfiram dan probenezid kemungkinan meningkatkan kadar amoksisilin.
- Warfarin kemungkinan dapat meningkatkan kadar amoksisilin
- Secara teori, jika diberikan dengan allopurinol dapat meningkatkan efek ruam kulit.

Menurunkan efek:

- Kloramfenikol dan tetrasiklin secara efektif dapat menurunkan kadar amoksisilin.

- Dicurigai amoksisilin juga dapat menurunkan efek obat kontrasepsi oral.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian:

- Dosis oral anak:

Umum:

Anak < 3 bulan: 20-30 mg/kg/hari terpisah setiap 12 jam. Anak >3 bulan dan <40kg; dosis antara 20-50 mg/kg/hari dosis terpisah setiap 8-12 jam.

Khusus: Infeksi hidung, tenggorokan, telinga, saluran kemih dan kulit: ringan sampai sedang: 25 mg/kg/hari terbagi setiap 12 jam atau 20 mg/kg/hari setiap 8 jam. Gawat: 45 mg/kg/hari setiap 12 jam atau 40 mg/kg/hari setiap 8 jam.

Otitis media akut: 80-90 mg/kg/hari setiap 12 jam. Infeksi saluran nafas bawah: 45 mg/kg/hari terbagi setiap 12 jam atau 40 mg/kg/hari setiap 8 jam.

- Dosis dewasa:

Umum: Rentang dosis antara 250 – 500 mg setiap 8 jam atau 500 – 875 mg dua kali sehari.

Khusus: Infeksi telinga, hidung, tenggorokan, saluran kemih, kulit:

Ringan sampai sedang: 500 mg setiap 12 jam atau 250 mg setiap 8 jam. Berat: 875 mg setiap 12 jam atau 500 mg setiap 8 jam. Infeksi saluran nafas bawah: 875 mg setiap 12 jam atau 500 mg setiap 8 jam. Endocarditis profilaxis: 2 g sebelum prosedur operasi.

Eradikasi *Helicobacter pylori*: 1000 mg dua kali sehari, dikombinasikan dengan satu antibiotik lain dan dengan proton pump inhibitor atau H2 bloker.

- Dosis berdasarkan fungsi ginjal:

Dosis 875 mg tidak diberikan pada pasien dengan :

Clcr <30 mL/menit

Clcr 10-30 mL/menit; 250-500mg setiap 12 jam.

Clcr <10 mL/menit: 250 – 500 mg setiap 24 jam.

Pemberian:

Antibiotik amoksisilin termasuk antibiotik time dependent sehingga untuk menjaga konsentrasi obat dalam plasma tetap berada pada kadar puncak, maka obat diberikan sesuai dengan jadwal waktu yang telah dibuat.

Obat dapat diberikan bersamaan dengan makanan.

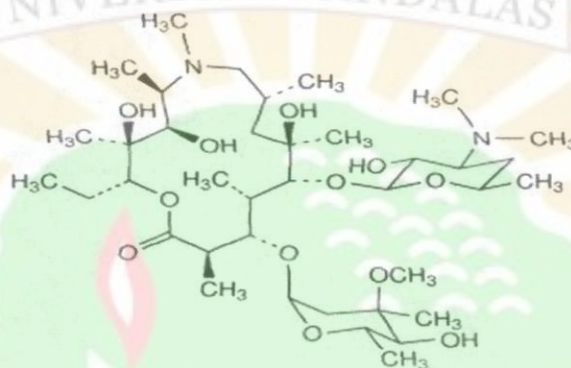
Lama pemberian

Tergantung pada jenis dan tingkat kegawatan dari infeksi, juga tergantung pada respon klinis dan respon bakteri penginfeksi. Sebagai contoh untuk infeksi yang persisten, obat ini digunakan selama beberapa minggu.

Jika amoksisilin digunakan untuk penanganan infeksi yang disebabkan oleh grup A β -hemolytic streptococci, terapi digunakan tidak kurang dari 10 hari guna menurunkan potensi terjadinya demam reumatik dan glomerulonephritis.

Jika amoksisilin digunakan untuk pengobatan ISK (infeksi saluran kemih) maka kemungkinan bisa lebih lama, bahkan beberapa bulan setelah menjalani terapi pun, tetap direkomendasikan untuk diberikan (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

b) Azytromycin



Farmakologi

Azitromisin adalah antibiotik golongan makrolida pertama yang termasuk dalam kelas azalide. Azitromisin diturunkan dari eritromisin dengan menambahkan suatu atom nitrogen ke cincin lakton eritromisin A. Pemberian azitromisin secara oral diserap secara cepat dan segera didistribusi ke seluruh tubuh. Distribusi azitromisin yang cepat ke dalam jaringan dan konsentrasi yang tinggi dalam sel mengakibatkan kadar azitromisin dalam jaringan lebih tinggi dari plasma atau serum. Sebuah studi memperlihatkan bahwa makanan meningkatkan kadar maksimum (C_{max}) hingga 23% tapi tidak ada perubahan pada nilai AUC.

Mikrobiologi

Azitromisin beraksi menghambat sintesis protein mikroorganisme dengan mengikat ribosom subunit 50S. Azitromisin tidak mengusik

pembentukan asam nukleat. Azitromisin aktif terhadap mikroorganisme berikut berdasarkan *in vitro* dan infeksi klinis.

- Bakteri aerob gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, dan *Streptococcus pyogenes*.
- Bakteri aerob gram negatif : *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Neisseria gonorrhoeae*.
- Mikroorganisme lainnya : *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, dan *Mycoplasma pneumoniae*.

Azitromisin memperlihatkan resistensi silang dengan galur gram positif resisten eritromisin. Sebagian besar galur *Enterococcus faecalis* dan methicillin-resistant staphylococci resisten terhadap azitromisin.

Mekanisme Aksi

Azithromycin menghambat sintesa protein pada sel bakteri dengan mengikat ribosom subunit 50 S. Pada konsentrasi rendah bersifat bakteriostatik, namun pada konsentrasi tinggi bersifat bakterisidal.

Azithromycin lebih aktif terhadap bakteri gram negatif namun terhadap streptococci dan staphylococci kurang aktif dibanding erithromycin.

Indikasi

Infeksi saluran napas bawah dan atas, kulit, dan penyakit hubungan seksual. Oral, I.V: pengobatan radang telinga tengah akut yang disebabkan oleh kuman *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, atau *S. pneumoniae*; faringitis/tonsillitis karena kuman *S.pyogenes*; pengobatan infeksi ringan hingga sedang pada saluran napas atas dan bawah, infeksi kulit dan jaringan,

pneumonia komunitas, radang pelvic, penyakit kelamin menular (urethritis/cervicitis), faringitis/tonsillitis (alternatif terhadap terapi lini pertama), dan penyakit kelamin lain (chancroid) yang disebabkan oleh *C. trachomatis*, *M. catarrhalis*, ; *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, dan *C. Psittaci*.

Eksaserbasi akut bakteri pada penyakit paru obstruktif kronik karena kuman *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, atau *S. pneumoniae* acute bacterial sinusitis.

Opthalmic : Konjungtivitis bakterial.

Dosis & Cara Pemberian

- Dosis umum: Anak lebih besar atau sama dengan 6 bulan : 5 - 12 mg/kg diberikan sekali sehari (maksimum 500mg/hari) atau 30 mg/kg sebagai dosis tunggal (maksimum 1500 mg).
- Anak lebih besar atau sama dengan usia 1 tahun dan dewasa :
Opthalmik: teteskan 1 tetes pada mata yang terinfeksi 2 kali sehari (selang 8 - 12 jam) selama 2 hari, kemudian 1 tetes sekali sehari selama 5 hari.
- Dewasa usia 16 tahun atau lebih dan dewasa : oral 250-600 mg sekali sehari atau 1-2 gram dalam dosis tunggal. IV₃: 250-500 mg sekali sehari.
- Dosis spesifik:
Anak : oral - Sinusitis bakterial: 10 mg/kg sekali sehari selama 3 hari (maksimum 500 mg/hari)

Pneumonia yang diperoleh dari komunitas: 10 mg/kg sehari (maksimum 500 mg/hari) diikuti dengan 5 mg/kg/hari sekali sehari pada hari ke 2-5 (maksimum 250 mg/hari).

Otitis media: Regimen 1 hari : 30 mg/kg dalam dosis tunggal (maksimum 1500mg/hari). Regimen 3 hari : 10 mg/kg sekali sehari untuk 3 hari (maksimum 500 mg/hari). Regimen 5 hari : 10 mg/kg pada hari 1 (maksimum 500 mg/hari) diikuti dengan dosis 5 mg/kg sekali sehari pada hari 2-5 (maksimum 250 mg/hari).

Pharyngitis, tonsilitis: Anak usia 2 tahun atau lebih : 12 mg/kg/hari sekali sehari selama 5 hari (maksimum: 250 mg/hari).

- Anak usia 1 tahun atau lebih dan dewasa. Ophthalmik: Konjungtivitas bakterial: teteskan 1 tetes pada mata yang terinfeksi 2 kali sehari (selang 8-12 jam) selama 2 hari, kemudian 1 tetes satu kali sehari selama 5 hari.
- Dewasa usia 16 tahun atau lebih: Sinusitis: oral 500mg/hari untuk total pemberian selama 3 hari.

Chancroid karena *H. ducreyi*: oral: 1 gram sebagai dosis tunggal.

Pneumonia yang diperoleh dari komunitas : Oral : 2 gram dalam dosis tunggal, IV : 500 mg dalam dosis tunggal; sekurangnya 2 hari, diikuti terapi IV dengan dosis tunggal harian 500 mg untuk melengkapi terapi selama 7-10 hari.

Infeksi saluran pernafasan, kulit dan jaringan yang ringan sampai sedang: oral 500 mg dalam dosis tunggal hari pertama dan diikuti dengan 250 mg/hari dalam dosis tunggal pada hari 2-5.

Pelvic inflammatory disease: IV: 500 mg dalam dosis tunggal selama 1-2 hari, diikuti dengan pemberian oral dosis tunggal 250 mg untuk melengkapi terapi selama 7-10 hari,

Infeksi saluran pernafasan, kulit dan jaringan yang ringan sampai sedang: oral 500 mg dalam dosis tunggal hari pertama dan diikuti dengan 250 mg/hari dalam dosis tunggal pada hari 2-5.

Pelvic inflammatory disease: IV : 500 mg dalam dosis tunggal selama 1-2 hari, diikuti dengan pemberian oral dosis tunggal 250 mg untuk melengkapi terapi selama 7-10 hari.

Urethritis/cervicitis: oral, karena *C.trachomatis*: 1 g dosis tunggal, karena *N.gonorrhoeae*: 2 g dosis tunggal.

Efek samping

Mual, rasa tidak nyaman di perut, muntah, kembung, diare, gangguan pendengaran, nefritis interstisial, gangguan ginjal akut, fungsi hati abnormal, pusing/vertigo, kejang, sakit kepala, dan somnolen.

Interaksi

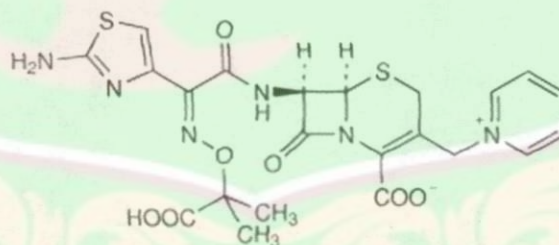
- Amiodaron: Azithromycin dapat memperpanjang efek QT dari Amiodaron. Risiko D: Pertimbangkan modifikasi terapi.
- Glikosida Jantung: Antibiotika Makrolid dapat meningkatkan kadar glikosida jantung dalam darah. Risiko D: pertimbangkan modifikasi terapi derivat kumarin.
- Kumarin: Antibiotika Makrolida dapat menurunkan metabolisme derivat kumarin. Risiko C: Monitor terapi.

- Cyclosporine: Antibiotika Makrolida mengurangi metabolisme Cyclosporine. Risiko C: Monitor terapi.
- Nelfinavir: Dapat menurunkan ekskresi Azithromycin. Risiko C: Monitor terapi.
- Tacrolimus: Antibiotika Makrolida dapat meningkatkan kadar Tacrolimus. Risiko C: Monitor terapi.
- Vaksin Typhoid: Antibiotika dapat menurunkan efek terapi vaksin hidup typhoid. strain Ty21a. Risiko D: Pertimbangkan modifikasi terapi.

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap azitromisin atau makrolida lainnya. (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

c) Ceftazidim



Indikasi

Infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, organisme aerobik gram-negatif, terapi empirik dari febrile, pasien granulocytopenic.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian:

a. Dosis :

- Infant dan anak 1 bulan sampai 12 tahun : I.V. : 30 mg/kg BB/dosis setiap 8 jam; dosis maksimum 6 g/hari.
- Dewasa : I.V., I.M. : 500 mg sampai 2 g setiap 8-12 jam.
- Dosis interval untuk pasien dengan penurunan fungsi ginjal :
 ClCr 30-50 mL/menit : diberikan setiap 12 jam
 ClCr 10-30 mL/menit : diberikan setiap 24 jam
 ClCr >10 mL/menit : diberikan setiap 48-72 jam
- Hemodialisa : Dializable (50%-100%)
- Continuous arteriovenous atau venous hemodiafiltration ; Dosis sama dengan ClCr 30-50 mL/menit

b. Cara pemberian :

- Gelembung karbon dioksida yang mungkin timbul pada larutan harus dibuang saat akan diinjeksikan.
- Dapat diberikan secara I.M. pada permukaan otot yang luas.
- I.V. infus intermitten diatas 15-30 menit.
- Jangan campurkan dengan aminoglikosida dalam wadah yang sama.
- Konsentrasi untuk pemberian I.V. melewati 100 mg/mL.

Farmakologi

- Distribusi : didistribusikan ke seluruh tubuh termasuk tulang, empedu, kulit, cairan serebrospinal (konsentrasi tinggi jika ada inflamasi meninges), endometrium, hati, pleural dan cairan limfa.
- Ikatan protein : 17%.

- Waktu paruh eliminasi : 1-2 jam, diperpanjang pada penurunan fungsi ginjal; Neonatus <23 hari; 2,2-4,7 hari.
- Waktu untuk mencapai konsentrasi puncak pada pemberian melalui I.M. : 1 jam.
- Ekskresi : melalui urin (80% - 90% sebagai obat yang tidak berubah).

Mekanisme Aksi

Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein - penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat.

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap seftazidim, komponen lain dalam sediaan dan sefalosporin lainnya.

Efek Samping

• 1% - 10% :

Saluran cerna : Diare (1%)

Lokal : sakit pada lokasi injeksi

Miscellaneous : reaksi hipersensitivitas

• <1% :

Anafilaksis, angioderma, asteriksis, peningkatan BUN, kandidiasis, peningkatan kreatinin, pusing, ensefalopati, eosinofilia, erythema multiform, demam, sakit kepala, hemolytic anemia, hiperbilirubinemia, jaundice,

leucopenia, myclonus, mual, neuromuscular excitability, paresthesia, flebitis, pruritus, pseudomembranous kolitis, rash, sindrom Stevens-Johnson, trombotosis, toxic epidermal necrolysis, peningkatan transaminase, vaginitis, muntah.

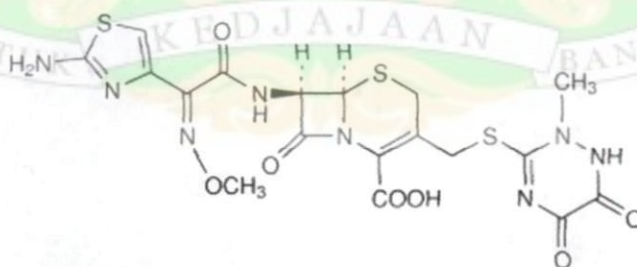
• Reaksi sefalosporin lain :

Agranulositosis, anemia aplastik, cholestasis, kolitis, anemia hemolitik, pendarahan, interstitial nefritis, pancytopenia, perpanjangan interval PT, penurunan fungsi ginjal, pusing, reaksi serum sickness, superinfeksi, toxic nephropati, urtikaria

Interaksi dengan obat

- Probenecid dapat menurunkan eliminasi sefalosporin.
- Aminoglikosida: *in-vitro* memberikan efek aditif atau sinergis terhadap efek yang sama dengan strains Enterobacteriaceae dan *Pseudomonas aeruginosa*.
- Kombinasi furosemid, amonoglikosida dengan seftazidim dapat meningkatkan efek nefrotoksik (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

d) Ceftriaxon



Indikasi

- Pengobatan infeksi saluran nafas bagian bawah
- Otitis media bakteri akut

- Infeksi kulit dan struktur kulit
- Infeksi tulang dan sendi
- Infeksi intra abdominal
- Infeksi saluran urin
- Penyakit inflamasi pelvic (PID)
- Gonorrhea
- Bakterial septicemia dan meningitis

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

a. Dosis :

- Infant dan anak : I. M.; I. V.

Infeksi ringan sampai moderat : 50 – 70 mg/kgBB/hari dibagi dalam 1-2 dosis setiap 12-24 jam maksimum 2 g/hari; lanjutkan sampai dibawah 2 hari setelah tanda dan gejala dari infeksi berkurang.

- Infeksi yang serius : 80-100 mg/kgBB/hari dibagi dalam 1-2 dosis maksimum 2 g/hari; maksimum 4 g/hari.
- Infeksi Gonococcal, uncomplicated : I. M. : 125 mg dosis tunggal.
- Gonococcal conjunctivitis, komplikasi : I. M. :
 <45 kg : 50 mg mg/kgBB/hari dosis tunggal . Maksimum : 1 g.
 >45 kg : 1 g dosis tunggal.
- Gonococcal endokarditis :
 <45 kg : I.M., I.V. 50 mg mg/kgBB/hari setiap 12 jam. Maksimum : 2 g/hari, untuk sekurangnya 28 hari.
 >45 kg : I. V. 1-2 g setiap 12 jam untuk sekurangnya 28 hari.
- Infeksi Gonococcal, diseminasi : IM, IV :

<45 kg : 25-50 mg/kg BB satu kali sehari; maksimum 1 g.

>45 kg : 1 g satu kali sehari; untuk 7 hari.

- Meningitis : IM; IV

Tanpa komplikasi : loading dose 100 mg/kg BB maksimum 4 g, dilanjutkan sampai 100 mg/kgBB/hari dibagi setiap 12-24 jam, maksimum 4 g/hari; lama pengobatan adalah 7-14 hari

- Gonococcal dengan komplikasi :

<45 kg : 50 mg mg/kg BB diberikan setiap 12 jam, maksimum 2 g/hari; lama pengobatan 10-14 hari.

>45 kg : 1-2 g setiap 12 jam, lama pengobatan 10-14 hari.

- Otitis media : I. M.; I. V. :

Akut : 50 mg/kg BB dosis tunggal, maksimum 1 g.

Persistent atau relapsing : 50 mg/kg BB dosis tunggal untuk 3 hari.

STD, sexual assault : 125 mg dosis tunggal.

- Anak > 8 tahun (=45 kg): dan Adolescents : Epididymitis, akut : I. M. : 125 mg dosis tunggal .

- Anak =15 tahun : Chemoprophylaxis untuk kontak resiko tinggi dan pasien dengan penyakit invasif meningococcal : I. M. : 125 mg dosis tunggal

- Anak > 15 tahun : diberikan dosis dewasa.

- Dewasa : IM.; IV.

- Usual dosis IM.; IV. : 1-2 g setiap 12-24 jam tergantung tipe dan keparahan infeksi.

Meningitis : 2 g setiap 12 jam untuk 7-14 hari.

Gonococcal conjunctivitis, komplikasi : IM. : 1 g dosis tunggal.

Gonococcal endokarditis : IM., IV. : 1-2 g setiap 12 jam untuk kurang dari 28 hari.

Infeksi Gonococcal yang menyebar : I.M., I.V. : 1 g satu kali sehari untuk 7 hari.

Infeksi Gonococcal tanpa komplikasi : IM. : 125-250 mg dosis tunggal untuk setidaknya 28 hari.

PID : 250 mg dosis tunggal.

- Surgical Prophylaxis : IV. : 1 g 30 menit sebelum operasi.
- Epididymitis : IM. : 250 mg dosis tunggal
- Chemoprophylaxis kontak risiko tinggi dan pasien dengan penyakit invasive meningococcal : IM. : 250 mg dosis tunggal
- Dosis penyesuaian pada penurunan fungsi ginjal dan kerusakan hepar : tidak perlu penyesuaian dosis.
- Dialisa peritoneal : 750 mg setiap 12 jam.
- Continuous atau venovenous hemofiltration : diganti 10 mg Seftriakson dengan 1 liter filtrat/hari.

b. Cara pemberian :

- Tidak dapat dicampur dengan aminoglikosida dalam wadah yang sama.
- Injeksi I. M. Diberikan pada masa yang luas, konsentrasi 250 mg/mL atau 350 mg/mL diperbolehkan untuk semua ukuran vial kecuali 250

c. Lama penggunaan : sesuai petunjuk dosis diatas. Mg; dapat dilarutkan untuk injeksi I. M. dengan 1:1 air dan 1% Lidocain.

Farmakologi

- Absorpsi : diabsorpsi dengan baik setelah pemberian secara IM.

- Distribusi : distribusi secara luas di dalam tubuh termasuk kelenjar empedu, paru, tulang, empedu, CSF , plasenta, melalui amnion dan ASI.
- Ikatan protein : 85-95%
- Waktu paruh eliminasi : pada hepar dan fungsi ginjal yang normal : 5-9 jam.
- Kadar puncak serum : 1-2 jam setelah pemberian secara IM.
- Ekskresi : di urin 33%-65% sebagai obat asal; feses.

Mekanisme Aksi

Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein - penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat.

Stabilitas dan Penyimpanan

- Setelah dilarutkan : Stabil pada temperatur 25°C selama 3 hari dan selama 21 hari pada temperatur 50°. Jangan disimpan dalam lemari pendingin, hindari cahaya matahari langsung.
- Sebelum dilarutkan : Larutan sebelum dicampurkan : simpan -20°C, jika telah dicairkan, larutan stabil selama 3 hari pada suhu kamar 25°C atau selama 21 hari pada suhu 5°C. Jangan disimpan beku.
- Stabilitas dalam larutan infus : D5W atau NS 10-40 mg/mL :
 - Stabil selama 2 hari pada temperatur 25°C.
 - Stabil selama 10 hari pada lemari pendingin pada temperatur 5°C.

- Stabilitas dalam larutan infus : D5W atau NS 100 mg/mL :
 - Stabil selama 2 minggu pada temperatur 25°C.
 - 10 hari pada refrigerator pada temperatur 5°. Stabil selama 26 hari jika dibekukan pada -20°C. Jika telah dicairkan, larutan stabil selama 2 hari pada suhu kamar 25°C atau 10 hari jika disimpan pada suhu 5°C.

100 mg/mL dalam Lidokain 1% :

- o Stabil selama 24 jam pada temperatur 25°C.
 - o Stabil selama 10 hari pada lemari pendingin pada temperatur 5°C.
- 250-350 mg/mL dalam D5W atau NS, Lidokain 1%, atau SWFI :
- o Stabil selama 24 hari pada temperatur 25°C.
 - o Stabil selama 10 hari pada lemari pendingin pada temperatur 5°C.

Kontraindikasi

- Hipersensitif terhadap seftriakson, komponen lain dalam sediaan dan sefalosporin lainnya.
- Neonatus Hyperbilirubinemia.

Efek Samping

- 1%-10% :

Kulit : Rash (2%)

Saluran cerna : diare (3%)

Hepar : peningkatan transaminase (3,1%-3,3%)

Ginjal : peningkatan BUN (1%)

Hematologi : eosinophillia (6%); thrombositosis (5%); leukopenia (2%)

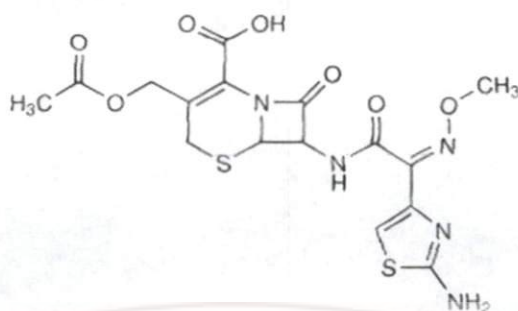
Lokal : Nyeri selama injeksi (I.V 1%); rasa hangat, tightnes selama injeksi (5%-17%) diikuti injeksi I.M.

- 1% :
 - Agranulositosis, alergi pneumonitis, anafilaksis, anemia, basifilia, bronkospasm, kandidiasis, kolitis, diaphoresis, pusing, flushing, gallstones, glycosuria, sakit kepala, hematuri, anemia hemolitikus, jaundice, leukositosis, mual, nefrolitiasis, neutropenia, phlebitis, pruritus, pseudomembranous colitis, batu ginjal, pusing, serum sickness, thrombocitopenia, vaginitis, muntah, peningkatan alkali fosfat, bilirubin dan kreatinin.
 - Dilaporkan reaksi dengan sefalosporin lainnya termasuk angioderma, anemia aplastik, cholestasis, encephalopathy, erythema multiform, pendarahan, nefritis interstisial, neuromuscular excitability, pancytopenia, paresthesia, disfungsi ginjal, sindroma Steven-Johnson, superinfeksi, nefropati toksik.

Interaksi dengan obat

- Cephalosporin : meningkatkan efek antikoagulan dari derivat kumarin (Dikumarol dan Warfarin)
- Agen urikosurik: (Probenesid, Sulfinpirazon) dapat menurunkan ekskresi sefalosporin, monitor efek toksik. (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

e) Cefotaxim



Indikasi

Infeksi saluran napas, kulit dan struktur kulit, tulang dan sendi, saluran urin, ginekologi seperti, septisemiam dugaan meningitis, aktif terhadap basil Gram negative (kecuali Pseudomonas), Gram positif cocci (kecuali enterococcus). Aktif terhadap beberapa penicillin yang resisten pneumococcus.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Infant dan anak :

1-12 bulan : I.M., I.V. : <50 k : 50-180 mg/kg BB/hari dibagi dalam dosis setiap 4-6 jam.

Meningitis : 200 mg/kg BB/hari dibagi dalam dosis setiap 6 jam.

- Anak > 12 tahun dan dewasa :

Infeksi tanpa komplikasi : I.M., I.V. : 1g setiap 12 jam.

Infeksi sedang-parah : I.M., I.V. : 1-2 g setiap 8 jam.

Sepsis : I.V. : 2 g setiap 6- 8 jam.

Infeksi yang dapat mengancam hidup : I.V. : 2 g setiap 4 jam.

Preop : I.M., I.V. : 1 g , 30-90 menit sebelum pembedahan.

C-section : 1 g setelah pemotongan tali pusat, kemudian 1 g I.M. dengan interval 6 dan 12 jam

• Pengaturan dosis pada penurunan fungsi ginjal :

CLCr 10-50 mL/menit : Diberikan setiap 8-12 jam.

CLCr 10-50 mL/menit : Diberikan setiap 24 jam.

Hemodialysis : Moderately dialyzable

• Pengaturan dosis pada penurunan fungsi hati :

Mengurangi dosis moderat

Continuous arteriovenous hemodiafiltration effect : diberikan 1 g setiap 12 jam

Farmakologi

- a. Distribusi : luas pada jaringan tubuh dan cairan termasuk aqueous humor, cairan asites dan cairan prostat, tulang; penetrasi CFS baik jika ada inflamasi meningitis; menembus plasenta; masuk kedalam ASI.
- b. Metabolisme : sebagian dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif deasetilsefotaksim.
- c. Waktu paruh eliminasi :
 - Cefotaxim : Neonatus premature < 1 minggu : 5-6 jam; neonatus < 1 minggu : 2-3,4 jam ; Dewasa : 1-1,5 jam; diperpanjang untuk pasien dengan kerusakan hepar dan/atau ginjal
 - Desacetylcefotaxime : 1,5-1,9 jam; diperpanjang untuk pasien dengan kerusakan hepar dan/atau ginjal
- d. Waktu untuk mencapai konsentrasi puncak plasma : pada pemberian melalui I.M. 30 menit.
- e. Ekskresi : melalui urin sebagai zat aktif dan metabolit.

Stabilitas dan Penyimpanan

Larutan rekonstitusi stabil selama 12-24 jam pada suhu kamar, selama 7-10 hari jika disimpan dalam lemari pendingin dan 13 hari jika disimpan beku.

I.V. infuse dalam NS atau D5W stabil :

Selama 24 jam pada suhu kamar, 5 hari dilemari pendingin dan 3 minggu jika disimpan beku pada wadah Vianflex

Mekanisme Aksi

Menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein - penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat.

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap sefotaksim, komponen lain dalam sediaan dan sefalosporin lainnya.

Efek Samping

• 1% - 10% :

Kulit : rash, pruritus

Saluran cerna : Saluran cerna : kolitis, diare, mual dan muntah

Lokal : sakit pada tempat suntikan

• <1% :

Anafilaksis dan aritmia (setelah pemberian injeksi I.V kateter pusat), peningkatan BUN, kandidiasis, kreatinin meningkat, eusinophilila, erythema

multiforme, demam, sakit kepala, interstitial nephritis, neutropenia, phlebitis, pseudomembranous colitis, sindrom Stevens-Johnson, trombositopenia, transaminases meningkat, toxic epidermal necrolysis, urtikaria, vaginitis.

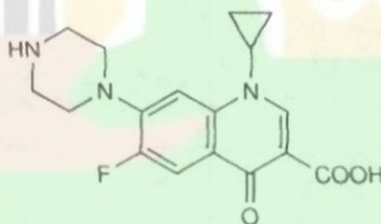
• Dilaporkan juga adanya reaksi ESO dari sefalosporin lainnya :

Agranulositosis, anemia hemolitik, pendarahan, pancytopenia, disfungsi ginjal, pusing, superinfeksi, toxic nephropathy.

Interaksi dengan obat

- Probenecid dapat menurunkan eliminasi sefalosporin sehingga meningkatkan konsentrasi sefalosporin dalam darah.
- Kombinasi Furosemid, Amonoglikosida dengan Cefotaxim dapat meningkatkan efek nefrotoksik (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

f) Ciprofloxacin



Indikasi

- Anak – anak:

Infeksi saluran urin dan pyelofritis yang disebabkan oleh E.coli. catatan: meskipun demikian, siprofloksasin bukan merupakan obat pilihan pertama.

Anak – anak dan dewasa:

untuk menurunkan angka kejadian atau progress penyakit terkait dengan baccilus anhraticus. Pada infeksi mata; digunakan untuk mengobati infeksi pada okular (corneal ulcer, conjungtivitis) atau bakteri sejenis.

- Dewasa:

untuk pengobatan infeksi yang disebabkan bakteri: infeksi saluran urin; cistitis akut tanpa komplikasi pada wanita; prostatitis bakteri kronik; infeksi saluran nafas bawah (termasuk eksaserbasi akut dan bronchitis kronik); sinusitis akut; infeksi kulit;

tulang dan persendian; infeksi intraabdominal kompleks; diare karena infeksi; demam tyfoid karena *Salmonella typhi*; pneumonia nosokomial, terapi empiris febrile neutrophenic (kombinasi dengan piperacillin).

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Dosis anak-anak:

Oral:

Infeksi saluran urin atau pyelofritis: anak 1-17 tahun: 20-30 mg/kg/hari terbagi dalam 2 dosis terpisah (setiap 12 jam) untuk 10-21 hari. Maksimal 1.5 g/hari.

Cistitis fibrosis: anak 5-17 tahun; 40 mg/kg/hari dalam dosis terbagi setiap 12 jam, pemberian selama 1 minggu

Injeksi:

infeksi saluran urin komplikasi pada anak 5-17 tahun: 6-10 mg/kg setiap 8 jam untuk 10-21 hari (maksimum 400 mg/dosis)

Cistitis fibrosis: anak 5-17 tahun; 30 mg/kg/hari dalam dosis terbagi setiap 8 jam untuk satu minggu.

- Dosis dewasa:

Oral:

- Infeksi saluran urin:

- Infeksi saluran urin akut tanpa komplikasi: 250 mg setiap 12 jam selama 3 hari.
- Infeksi saluran urin akut dan pyelonefritis tanpa komplikasi: sediaan lepas lambat 1000 mg setiap 24 jam selama 7-14 hari.
- Cistitis akut tanpa komplikasi sediaan lepas lambat 500 mg setiap 24 jam selama 3 hari.
- Infeksi saluran urin sedang : 250 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.
- Infeksi saluran urin berat: 500 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.
- infeksi saluran nafas bawah, dan infeksi pada kulit: 500 – 750 mg dua kali sehari untuk 7-14 hari, tergantung juga dengan kegawatan dan keparahan infeksi.
- Infeksi pada tulang dan persendian: 500-750 mg dua kali sehari 4-6 minggu, tergantung kegawatan dan kepekaan dari bakteri penginfeksi.
- Diare karena infeksi: 500 mg setiap 12 jam selama 10 hari.
- Infeksi intraabdominal (kombinasi dengan metronidazol): 500 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.
- Demam tyfoid: 500 mg setiap 12 jam selama 10 hari.
- Infeksi gonore uretral/servikal : 250-500 mg dosis tunggal.
- Infeksi gonore menyebar: 500 mg dua kali sehari selama pengobatan 7 hari penuh (pengobatan awal dengan seftriakson 1 g IM/IV perhari untuk 24-48 jam setelah ditemukan kasus tersebut).
- Sinusitis (akut): 500 mg setiap 12 jam selama 10 hari.
- Prostatitis kronik karena bakteri: 500 mg setiap 12 jam selama 28 hari.

Injeksi:

- Infeksi tulang dan persendian: infeksi ringan dan sedang : 400 mg setiap 12 jam untuk 4-6 minggu; infeksi berat dan komplikasi: 400 mg setiap 8 jam selama 4-6 minggu.
- Infeksi saluran napas bawah dan infeksi pada kulit: ringan hingga sedang : 400 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari; infeksi gawat dan komplikasi: 400 mg setiap 8 jam selama 4-6 minggu.
- Pneumonia nosokomial: (ringan, sedang dan berat): 400 mg setiap 8 jam selama 10-14 hari.
- Prostatitis (kronik, karena bakteri) 400 mg setiap 12 jam selama 28 hari.
- Sinusitis (akut): 400 mg setiap 12 jam selama 10 hari.
- Infeksi saluran urin: ringan hingga sedang 200 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari; akut dan komplikasi: 400 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.
- Febrile neutropeni (kombinasi dengan piperacilin) 400 mg setiap 8 jam selama 7-14 hari.
- Intraabdominal infection (kombinasi dengan metronidazole): 400 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.

- Penyesuaian dosis:

ClCr 30-50 mL/menit: oral 250-500 mg setiap 12 jam.

ClCr <30 mL/menit (infeksi saluran urin akut) oral 500 mg setiap 24 jam.

ClCr 5-29 mL/menit: oral 250-500 mg setiap 18 jam; IV. 200-400 mg setiap 18-24 jam.

Farmakologi

- Absorpsi: oral; tablet; cepat (50-85%).
- Distribusi: Vd 2.1-2.7 L/kg; tersebar ke hampir seluruh jaringan tubuh, menembus plasenta dan ASI (air susu ibu).
- Ikatan protein: 20-40%.
- Metabolisme: secara hepatic parsial menjadi 4 metabolit (sedikit yang punya aktifitas).
- $T_{1/2}$ eliminasi: anak-anak 2.5 jam; dewasa dengan fungsi ginjal normal 3-5 jam.
- T_{max} : oral; sediaan tablet 0,5-2 jam; sediaan lepas lambat 1-2,5 jam.
- Ekskresi: urin 30-50% dalam bentuk utuh, feses 15-43%.

Kadar terapeutik: 2.6-3 mcg/mL; Kadar toxic >5 mcg/mL.

Stabilitas dan Penyimpanan

- Injeksi: sediaan infus disimpan pada suhu 5-25°C terlindung dari cahaya dan pembeku (freezer). Sediaan vial disimpan dalam suhu 5-30°C terlindung dari cahaya dan pembeku (freezer), pengenceran 0.5-2 mL siprofloksasin dapat bertahan selama 14 hari jika disimpan dalam suhu kamar.
- Tetras mata: disimpan pada suhu 2-25°C, terlindung dari cahaya.
- Mikrokapsules untuk Suspensi oral: disimpan pada suhu 25°C; hasil pengenceran yang mengikuti prosedur dan tersimpan pada suhu dibawah 30°C dan terhindar dari pembeku, obat dapat bertahan 14 hari.
- Tablet: disimpan pada suhu 30°C; tablet lepas lambat 15-30°C.

Mekanisme Aksi

Menghambat DNA-girase pada organisme yang sensitif ; menghambat relaksasi superkoloid DNA dan memicu kerusakan untai ganda DNA .

Kontraindikasi

Terhadap pasien yang mengalami hipersensitifitas terhadap golongan siprofloksasin dan komponen lain dalam sediaan.

Efek Samping

- Angka Kejadian 1-10% :

SSP : Kejadian neurologi (anak-anak 2% meliputi gangguan tidur, pusing dan cemas); demam (anak 2%); sakit kepala (pemberian IV); gelisah (pemberian IV).

Dermatologi : Ruam kulit (anak 2% dewasa 1%).

Gastrointestinal : Mual (anak/dewasa 3%); diare (anak 5%, dewasa 2%); muntah (anak 5%, dewasa 1%); nyeri lambung (anak 3%, dewasa <1%); gangguan pencernaan (anak 3%).

Hepatik : Peningkatan SGOT/SGPT (dewasa 1%).

Lokal : Reaksi pada tempat injeksi (pemberian IV).

Saluran pernapasan : Radang saluran pernapasan (rhinitis) anak 3%.

- Angka Kejadian < 1% :

Abnormal, ARF, agitasi, agranulositosis, albuminuria, reaksi alergi, anafilaksis, anemia, angina pectoris, angioedema, anorexia, anosmia, ataksia, atrial flutter, depresi sumsum tulang, sakit pada dada, bronkhospasmus, kandidiasis, kandiduria, gagal jantung, trombosis serebral, rasa dingin, jaundice kolestatik, kromatopsia, konstipasi, kristaluria, klinduria, delirium,

depresi, rasa takut, rasa malas, dispepsia (dewasa), disfagia, dyspnea, edema, eosinofili, eritema multiform, eritema nodosum, dermatitis eksfoliatif, demam, fixed eruptions, flatulen, perdarahan lambung, halusinasi, sakit kepala, hematuria, anemia hemolitik, kegagalan fungsi hati, nekrosis hati, hiperglisemia, hiperpigmentasi, hipertensi, hipotensi, hipertonia, insomnia, interstisial nefritis, perforasi intestinal, iritabilitas, jaundice, nyeri persendian, edema tenggorokan, sensitif terhadap cahaya terang, limfadenopati, rasa malas, reaksi manik, methemoglobinemia, MI, migrain, moniliasis, myalgia, myastenia gravis, myoclonus, nefritis, nystagmus, hipotensi ortostatik, palpitasi, pankreatitis, pansitopenia, paranoia, parestesia, neuropati perifer, petechia, perpanjangan waktu PT/INR, pseudomembranous colitis, psikosis, edema paru, renal calculi, kejang; peningkatan serum kolesterol dan trigliserida; sindrom stevens-johnson; takikardi, hilang rasa, kerusakan tendon, tendonitis, tromboflebitis, tinitus, toxic epidermal nekrosis, tremor, perdarahan uretral, kandidiasis vagina, vaginitis, vasculitis, ektopi ventricular, gangguan visual, rasa lemas.

Interaksi dengan obat

- **Meningkatkan efek:**

Meningkatkan efek toksik dari substrat CYP1A2 (seperti; aminofilin, fluvoxamine, mexiletin, mirtazapin, ropinirol, trifluoperazin), gliburid, metotreksat, ropivacaine, teofilin, dan warfarin.

Jika digunakan dengan kortikosteroid maka akan dapat meningkatkan kerusakan tendon.

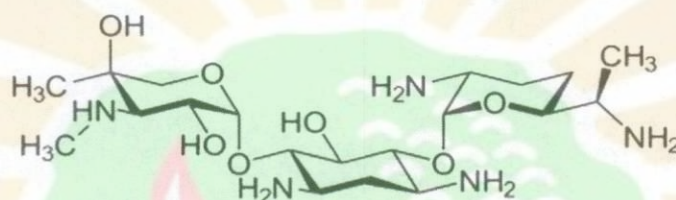
Jika digunakan dengan foscarnet dapat meningkatkan efek kejang.

Probenesid kemungkinan meningkatkan kadar siprofloksasin.

- Menurunkan efek:

Antasida, suplemen elektrolit oral, quinapril, sukralfat, kemungkinan juga siprofloksasin dapat menurunkan kadar fenitoin (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

g) Gentamycin



Indikasi

Infeksi Gram negatif (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*) dan Gram positif (*Staphylococcus*), infeksi tulang, infeksi saluran nafas, infeksi kulit dan jaringan lunak, infeksi saluran urin, abdomen, endokarditis dan sepsis, penggunaan topical, dan profilaksis untuk bakteri endokarditis dan tindakan bedah.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Dosis diberikan secara individu karena indeks terapinya relatif sempit

- Dosis umum :

Bayi dan anak < 5 tahun : 2,5 mg/kg BB setiap 8 jam secara i.v. atau i.m.

Anak > 5 tahun : 2 - 2,5 mg/kg BB setiap 8 jam secara i.v. atau i.m.

Note : Usual dose yang lebih tinggi dan/atau frekuensi yang lebih tinggi (setiap 6 jam) yang diberikan pada kondisi klinik secara selektif (cystic fibrosis) data serum level yang dibutuhkan.

- Anak dan dewasa:

Intratekal: 4 – 8 mg/hari

Optalmik:

Salep: Dioleskan pada mata 2 – 3 kali sehari sampai setiap 3 – 4 kali

Tetes mata: Teteskan pada mata yang sakit 1 – 2 tetes setiap 2 – 4 jam, naikan 2 tetes setiap jam untuk infeksi parah.

Topikal:

Salep: Salep dioleskan pada kulit yang sakit 3 – 4 kali sehari.

Dewasa: Diberikan secara i. v. atau i. m.

Konvensional: 1 – 2,5 mg/kg BB/ dosis setiap 8 – 12 jam untuk mendapatkan kadar puncak secara cepat pada terapi, dosis inisial yang lebih tinggi dapat diberikan dengan pertimbangan yang cermat untuk pasien jika cairan ekstraseluler meningkat.

Dosis tunggal: 4 – 7 mg/kg BB/dosis tunggal/hari; beberapa klinisi memberikan rekomendasi dosis tersebut untuk pasien yang fungsi ginjalnya normal.

- Indikasi spesifik:

Bruselosis : 240 mg/hari i.m. atau 5 mg/kg BB/hari secara i. v. selama 7 hari.

Dapat juga dikombinasi dengan doxyciclin

Kolangitis : 4 – 6 mg/kg BB/hari dikombinasi dengan Ampisilin

Divertikulitis (komplikasi) : 1,5 – 2 mg/kg BB setiap 8 jam (kombinasi dengan ampisilin dan metronidazol)

Profilaksis endokarditis: Gigi, mulut, saluran nafas bagian, atas, saluran pencernaan, saluran urin 1,5 mg/kg BB dikombinasi dengan Ampisilin 50 mg/kg BB 30 menit sebelum operasi

Endokarditis atau sejenisnya (untuk infeksi Gram Positif) : 1 mg/kg BB setiap 8 jam (kombinasi dengan ampisilin)

Meningitis Listeria: 5 – 7 mg/kg BB/hari dikombinasi dengan penicillin selama 1 minggu

Meningitis Neonatal, 0 – 7 hari:

Neonatal dengan BB < 2000 gr: 2.5 mg/kg BB setiap 18 – 24 jam.

Neonatal dengan BB > 2000 gr: 2,5 mg/kg BB setiap 12 jam

Meningitis Neonatal, 8 – 28 hari:

Neonatal dengan BB < 2000 gr: 2.5 mg/kg BB setiap 8 – 12 jam.

Neonatal dengan BB > 2000 gr: 2,5 mg/kg BB setiap 8 jam

Inflamasi pelvik:

Loading Dose: 2 mg/kg BB, selanjutnya 1,5 mg/kg BB setiap 8 jam

Alternate therapy: 4,5 mg/kg BB/hari

Plague (*Yersinia pestis*): 5 mg/kg BB/hari diikuti dengan postexposure dengan doksisisiklin.

Pneumonia : 7 mg/kg BB/hari dikombinasi dengan antipseudomonas beta laktam atau carbapenem

Tularemia : 5 mg/kg BB/hari dibagi setiap 8 jam untuk 1 – 2 minggu

Infeksi saluran Urin : 1,5 mg/kg BB/dosis setiap 8 jam

- Interval Dosis pada penurunan fungsi ginjal

Dosis konvensional :

Klirens kreatinin ≥ 60 ml/menit : diberikan setiap 8 jam

Klirens kreatinin 40 – 60 ml/menit : diberikan setiap 12 jam

Klirens kreatinin 20 – 40 ml/menit : diberikan setiap 24 jam

Klirens kreatinin < 20 ml/menit : loading dose, kemudian monitor

Dosis tinggi untuk terapi : Interval diperpanjang (mis. setiap 48 jam) pada pasien dengan gangguan ginjal yang moderat (klirens kreatinin 30 – 59 mL/menit) dan atau dasar perhitungan pada serum level determination.

Hemodialisa :

Dilanjutkan dengan dialisa : 30% lanjutan dari Aminoglikosida dilaksanakan selama 4 jam hemodialisa.; pemberian dosis selama hemodialisa dan follow level .

Terapi lanjutan dengan Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) :

Pemberian melalui cairan CAPD :

- o Infeksi Gram-negative : 4 – 8 mg/L (4 – 8 mc/L) dari cairan CAPD
- o Infeksi Gram-positif (mis. siergis) : 3 – 4 mg/L (mcg/L) dari cairan CAPD

Pemberian injeksi dengan rute im Atau iv Selama CAPD.

Dosis untuk Clcr < 10 mL/menit dan follow level

Lanjutan melalui kontinius arterovenous atau venovenous hemofiltration :

Dosis untuk Clcr 10 - 40 mL/menit dan follow level

- Penyesuaian dosis pada penyakit hepar : Monitor konsentrasi dalam plasma

b. Cara pemberian :

- Injeksi i. m. atau i. v.
- Tetes mata

Farmakologi

Didistribusikan melalui plesenta

- Volume distribusi meningkat pada odem, asites dan menurun pada dehidrasi.
- Neonatus : 0,4- 0,6 per kg BB,
- Anak 0,3 -0,35 /kg BB.
- Dewasa 0,2-0,3 /kg BB

Protein binding : < 30 %

Waktu paruh eliminasi :

- Infant : umur < 1 minggu 3-11,5 jam. 1 minggu -6 bulan 3-3,5 jam.
- Dewasa ; 1,5-3 jam.
- Pasien dengan gangguan ginjal 36-70 jam

Kadar puncak serum : i.m 30-90 menit; i.v. 30 menit setelah pemberian dengan infus

Ekskresi : Urin

Stabilitas dan Penyimpanan

Stabilitas:

- Stabil selama 30 hari setelah kemasan ditusuk
- Stabil selama 24 pada suhu kamar dalam campuran NaCl fisiologis atau Dextrosa 5%

Penyimpanan :

- Tidak berwarna sampai kuning muda pada penyimpanan pada suhu 2% - 30%
- Jangan disimpan di refrigerator

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap Gentamisin dan Aminoglikosida lain.

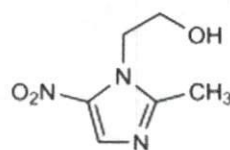
Efek Samping

- >10%
 - Susunan syaraf pusat : Neurotoksisitas (vertigo, ataxia)
 - Neuromuskuler dan skeletal : Gait instability
 - Otic : Ototoksisitas (auditory), Ototoksisitas (vestibular)
 - Ginjal : Nefrotoksik (meningkatkan klirens kreatinin)
- 1% – 10%
 - Kardiovaskuler : Edema
 - Kulit : rash, gatal, kemerahan
- < 1%
 - Agranulositosis
 - Reaksi alergi
 - Dyspnea
 - Granulocytopenia
 - Fotosensitif
 - Pseudomotor Cerebral
 - Trombositopeni

Interaksi dengan obat

Penisilin, Sefalosporin, Amfoterisin B, Diuretik dapat meningkatkan efek nefrotoksik, efek potensiasi dengan neuromuscular blocking agent (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012).

h) Metronidazol



Indikasi

Infeksi anaerobik (termasuk gigi) , lihat pada bagian dosis, infeksi protozoa, eradikasi *Helicobacter pylori*; infeksi kulit.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

- Infeksi anaerobik (pengobatan biasanya selama 7 hari dan 10 hari untuk penggunaan antibiotika pada pengobatan kolitis), peroral dengan dosis awal 800 mg kemudian 400 mg setiap 8 jam atau 500 mg setiap 8 jam; anak-anak 7,5 mg/kg setiap 8 jam; kemudian pemberian dilanjutkan tiap 12 jam, anak-anak setiap 8 jam selama 3 hari, kemudian pemberian dilanjutkan tiap 12 jam, umur hingga 1 tahun 125 mg, 1 – 5 tahun 250 mg, 5 – 10 tahun 500 mg, lebih dari 10 tahun dosis dewasa; selama 3 hari, pemberian secara infus intravena lebih dari 20 menit, 500 mg setiap 8 jam; anak-anak 7,5 mg/kg setiap 8 jam.
- Ulser pada lengan : peroral 400 mg setiap 8 jam selama 7 hari.
- Bacterial vaginosis : peroral 400 – 500 mg dua kali sehari selama 5 – 7 hari atau 2 gram sebagai dosis tunggal.
- Inflamasi pelviks : peroral 400 mg dua kali sehari selama 14 hari.
- Acute ulcerative gingivitis : peroral 200-250 mg setiap 8 jam selama 3 hari; anak-anak 1-3 tahun 50 mg setiap 8 jam selama 3 hari; 3 – 7 tahun 100 mg setiap 12 jam; 7 – 10 tahun 100 mg setiap 8 jam.

- Infeksi oral akut : peroral 200 mg setiap 8 jam selama 3 – 7 hari ; anak-anak 1-3 tahun 50 mg setiap 8 jam selama 3 – 7 hari, 3 – 7 tahun 100 mg setiap 12 jam; 7 – 10 tahun 100 mg setiap 8 jam.

Farmakologi

- Absorpsi : Oral : diabsorpsi dengan baik; topikal : konsentrasi yang dicapai secara sistemik setelah penggunaan 1 g secara topikal 10 kali lebih kecil dari pada penggunaan dengan 250 mg peroral.
- Distribusi : ke saliva, empedu, cairan mani, air susu, tulang, hati dan abses hati , paru-paru dan sekresi vagina; menembus plasenta dan sawar darah otak (blood- brain barrier).
- Ikatan protein : < 20%.
- Metabolisme : Hepatik (30%-60%).
- $T_{1/2}$ eliminasi : neonatus : 25-75 jam ; yang lain : 6-8 jam, terjadi perpanjangan pada kerusakan hepar; gagal ginjal terminal : 21 jam.
- Waktu untuk mencapai kadar puncak, serum: segera : 1-2 jam.
- Ekskresi : urin (20% hingga 40% dalam bentuk obat yang tidak berubah): feses (6% hingga 15%).

Stabilitas dan Penyimpanan

Injeksi metronidazol harus disimpan pada 15°C hingga 30°C dan dilindungi dari cahaya. Produk dapat disimpan dalam refrigerator namun akan terbentuk kristal, kristal dapat dilarutkan kembali dengan menghangatkannya pada suhu kamar.

Paparan cahaya dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan warna produk menjadi gelap. Namun demikian paparan cahaya yang normal

pada ruangan dalam jangka pendek tidak mempengaruhi stabilitas metronidazol.

Paparan sinar matahari langsung harus dihindari. Larutan standar : 500 mg/100 ml NS. Stabilitas campuran parenteral pada suhu kamar (25°C): stabilitas pada produk yang terbungkus : 30 hari.

Mekanisme Aksi

Setelah berdifusi kedalam organisme, berinteraksi dengan DNA menyebabkan hilangnya struktur helix DNA dan kerusakan untai DNA. Hal ini lebih jauh menyebabkan hambatan pada sintesa protein dan kematian sel organisme.

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap metronidazol, turunan nitroimidazol, atau komponen yang ada dalam sediaan, kehamilan (trimester pertama – didapatkan efek karsinogenik pada tikus).

Efek Samping

Mual, muntah, gangguan pengecap, lidah kasar dan gangguan saluran pencernaan; rash ;mengantuk (jarang terjadi), sakit kepala, pusing , ataksia, urin berwarna gelap, erytema multiform, pruritus, urtikaria, angioedema dan anafilaksis; juga dilaporkan abnormalitas tes fungsi hati, hepatitis, jaundice, trombositopenia, anemia aplastic, myalgia, arthralgia; pada pengobatan intensif dan jangka panjang dapat terjadi peripheral neuropathy, transient epilepsi-form seizure dan leukopenia.

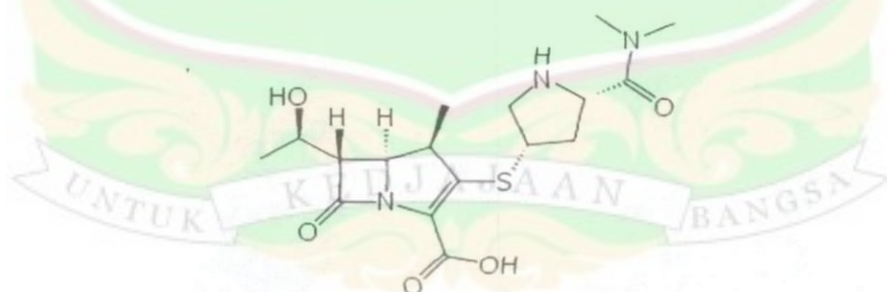
Interaksi dengan obat

Efek Cytochrome P450 : menghambat CYP2C8/9 (lemah), 3A4 (moderate)

Meningkatkan efek/toksisitas: Etanol dapat menyebabkan reaksi seperti disulfiram. Warfarin dan metronidazol dapat meningkatkan bleeding time (PT) yang menyebabkan perdarahan. Simetidin dapat meningkatkan kadar metronidazol.

Metronidazol dapat menghambat metabolisme cisaprid, menyebabkan potensial aritmia; hindari penggunaan secara bersamaan. Metronidazol dapat meningkatkan efek/toksisitas lithium. Metronidazol dapat meningkatkan efek/toksisitas benzodiazepin tertentu, calcium channel blocker, siklosporin, turunan ergot, HMG-CoA reduktase inhibitor tertentu, mirtazapine, nateglinid, nefazodon, sildenafil (PDE-5 inhibitor yang lain), takrolimus, venlafaxine, dan substrat CYP3A4 yang lain. Menurunkan efek: fenobabital, fenobarbital (inducer enzim yang lain), dapat menurunkan efek dan waktu paro metronidazol (Depkes RI, 2009; Gan, Istiantoro, 2012)

i) Meropenem



Indikasi

Terapi infeksi intraabdomen (peritonitis, komplikasi apendisitis); meningitis bakteri pada anak ≥ 3 bulan akibat *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, dan *N. meningitidis*; terapi infeksi komplikasi pada struktur kulit akibat infeksi organisme yang sensitif.

Dosis, Cara Pemberian dan Lama Pemberian

Kisaran dosis lazim: Neonatus: IV.: postnatal usia 0-7 hari: 20 mg/kg/dosis setiap 12 jam. >7 hari: berat 1,2 kg-2 kg: 20 mg/kg/dosis setiap 12 jam; berat > 2 kg: 20 mg/kg/dosis setiap 8 jam. Anak \geq 3 bulan : IV: 60 mg/kg/hari dibagi setiap 8 jam, maksimum 6 g/hari. Dewasa: IV.: 1,5-6 g/hari dibagi setiap 8 jam.

Dosis pada indikasi khusus: Anak \geq 3 bulan: IV: infeksi intra abdomen: 20 mg/kg setiap 8 jam, maksimum 1 g setiap 8 jam; Meningitis: 40 mg/kg setiap 8 jam maksimum 2 g setiap 8 jam. Infeksi kulit dan struktur kulit (komplikasi): 10 mg/kg setiap 8 jam, maksimum 500 mg setiap 8 jam.

Anak >50 kg dan dewasa: IV: Pseudomonas: Cholangitis, infeksi intra-abdomen, febrile neutropenia: 1 g setiap 8 jam. Infeksi kulit dan struktur kulit (komplikasi): 500 mg/kg setiap 8 jam, kaki diabetik: 1 g setiap 8 jam.

Penyesuaian dosis pada gagal ginjal: Dewasa: Clcr 26-50 ml/menit: dosis yang direkomendasikan sesuai indikasi setiap 12 jam; Clcr 10-25 ml/menit: setengah dosis yang direkomendasikan setiap 12 jam; Clcr <10 ml/menit: setengah dosis yang direkomendasikan setiap 24 jam; Dialisis: meropenem dan metabolit mudah didialisa; berikan obat sesudah didialisis.

Farmakologi

Distribusi: Vd: dewasa: 0,3 L/kg, anak : 0,4-0,5 L/kg; penetrasi ke sebagian besar cairan tubuh dan jaringan baik; konsentrasi di cairan serebrospinal kurang lebih sama dengan di plasma. Ikatan protein: 2%. Metabolisme: hati: menjadi cincin betalaktam terbuka yang tidak aktif; waktu paruh eliminasi: fungsi ginjal baik: 1-1,5 jam; Clcr 30-80 ml/menit: 1,9-3,3 jam; Clcr 2-30

ml/menit: 3,82-5,7 jam; Tmaks: jaringan: 1 jam sesudah pemberian infus; ekskresi: urin 25% sebagai metabolit tidak aktif.

Stabilitas dan Penyimpanan

Serbuk kering harus disimpan pada suhu ruang yang terkontrol : 20° - 25°C.

Meropenem infus dapat dicampur dengan larutan KCl, NaCl atau dektrosa fisiologis. Meropenem 500 mg dicampur dengan 10 ml dan 1 g dengan 20 ml.

Kemudian dapat diencerkan dengan larutan yang sesuai untuk infus.

Kestabilan dalam larutan KCl: sampai 2 jam pada suhu ruang dan sampai 12 jam pada lemari pendingin. Kestabilan dalam larutan NaCl: sampai 2 jam pada suhu ruang dan sampai 18 jam pada lemari pendingin. Kestabilan dalam larutan dektrosa: sampai 1 jam pada suhu ruang dan sampai 8 jam pada lemari pendingin.

Mekanisme Aksi

Menghambat biosintesa dinding sel bakteri dengan berikatan pada beberapa penicillin-binding protein, yang selanjutnya terjadi penghambatan sintesa peptidoglikan di dinding sel. Bakteri lisis karena aktivitas enzim otolisis dinding sel (autolysin dan murein hydrolyse) pada saat penyusunan dinding sel terhenti.

Kontraindikasi

Hipersensitif terhadap meropenem, komponen formal atau karbapenem lain (imipenem); pasien yang mempunyai riwayat reaksi alergi dengan beta laktam.

Efek Samping

- 1-10%: Kardiovaskuler: Gangguan pembuluh darah perifer (<1%). SSP: Sakit kepala (2-8%), nyeri (5%). Dermatologi: ruam 2-3%, termasuk moniliasis daerah diaper pada anak, pruritis (1%). Saluran cerna: Diare (4-5%), mual/muntah (1-8%), konstipasi (1-7%), moniliasis oral (sampai 2% pada pediatri), glositis. Hematologi: anemia (sampai 6%). Lokal Inflamasi pada tempat suntikan (2%), flebitis/tromboplebitis (1%), reaksi tempat suntikan (1%). Pernafasan: apnea (1%). Lain-lain: Sepsis (2%)
- <1% terbatas yang penting dan mengancam jiwa: Agitasi/delirium, agranulositosis, angioedem, aritmia, peningkatan bilirubin, bradikardia, peningkatan BUN, peningkatan kreatinin, kolestatik, jaundis, penurunan waktu protrombin, dispepsia, dispnea, eosinofilia, epistaksis, eritema multiform, perdarahan saluran cerna, halusinasi, hilang pendengaran, gagal jantung, hemoperitoneum, gagal hati, hiper/hipotensi, ileus, leukopenia, efusi, udem pulmonal, emboli pulmonal, gagal ginjal, seizure, Steven Johnson Syndrome, sinkop, trombositopenia, epidermalnekrosis, urtikaria, moniliasis vagina.

Interaksi dengan obat

Peningkatan efek: Probenesid dapat meningkatkan konsentrasi serum meropenem. Penurunan efek: Meropenem dapat menurunkan konsentrasi serum asam valproat sampai dibawah kadar terapeutik. Antibiotik dapat menurunkan Ty21a, melemahkan vaksin tifoid; tunda vaksinasi selama 24 jam sesudah pemberian antibiotik (Depkes RI, 2009; Gan, Istantoro, 2012).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan studi *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berupa catatan rekam medik pasien, data yang dikumpulkan dari rekam medik pasien adalah identitas pasien, diagnosa penyakit, riwayat penyakit, terapi yang diberikan, data hasil uji sensitivitas kuman terhadap beberapa antibiotik.

3.2 Populasi dan Sampel

3.2.1 Populasi

Subjek penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosa menderita infeksi ulkus diabetik yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2011–Februari 2013. Subjek penelitian yang dipilih adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien yang menderita infeksi ulkus diabetik yang mendapatkan resep antibiotik, pasien dirawat sampai mendapatkan persetujuan dokter untuk pulang. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan pulang paksa dan pasien dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.

3.2.2 Sampel

Sampel yang digunakan adalah data rekam medik pasien ulkus diabetik yang mendapatkan resep. Arikunto suharsimi (2006) mengemukakan bahwa sampel adalah sebagian atau akhir populasi yang akan di teliti. Berdasarkan populasi penelitian yang merupakan sumber data pada penelitian ini maka sampel diambil secara *total sampling* berdasarkan populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi selama periode Januari 2011–Februari 2013

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam dan Rekam Medik RSUP dr. M. Djamil Padang mulai bulan Maret 2013–Mei 2013.



3.4 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

NO	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Skala
1	Status ulkus diabetik	Subyek penelitian yang didiagnosis ulkus diabetik oleh dokter spesialis penyakit dalam di RSUP dr. M.Jamil, Padang.	Data rekam medis	nominal
2	Antibiotik	Obat / agen yang digunakan untuk mencegah dan mengobati suatu infeksi karena bakteri yang menyebabkan infeksi ulkus diabetik	Data rekam medis	nominal
3	Kualitas penggunaan antibiotik	Ketepatan penggunaan suatu antibiotik yang tepat indikasi, tepat dosis, tepat pilihan dan lain-lain. Dalam penelitian ini digunakan kriteria Gyssens		a. Rasional b. Tidak rasional
4	Kuantitas penggunaan antibiotik	Jumlah penggunaan suatu jenis antibiotik. Metode yang digunakan ATC/DDD		Nominal

3.5 Instrumen Penelitian

3.5.1 Sumber Data

Sumber data dalam penelitian yaitu data sekunder berupa rekam medik pasien, yang meliputi data demografi (umur, jenis kelamin), nama antibiotik, indikasi, dosis, frekuensi, lama pemberian, cara pemberian dan data uji sensitifitas antibiotik.

3.5.2 Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan terhadap isi rekam medik pasien yang meliputi data demografi (umur, jenis kelamin), nama antibiotik, indikasi, dosis, frekuensi, lama pemberian, cara pemberian dan data uji sensitivitas antibiotik

3.6 Pengolahan Dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan dengan langkah sebagai berikut :

a. *Editing*

Merupakan kegiatan untuk melakukan pemeriksaan ulang kelengkapan data – data yang diperoleh dari catatan medik di IRNA Penyakit Dalam dan Instalasi rekam medik RSUP dr. M. Djamil Padang

b. *Coding*

Merupakan kegiatan merubah data berbentuk huruf menjadi data berbentuk angka atau bilangan, kegunaannya untuk mempermudah saat analisis data dan mempercepat *entry data*.

c. *Entry Data*

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik akan ditentukan berdasarkan alur Gyssens, penilaian kuantitas antibiotik menggunakan metode ATC/DDD

d. *Cleaning*

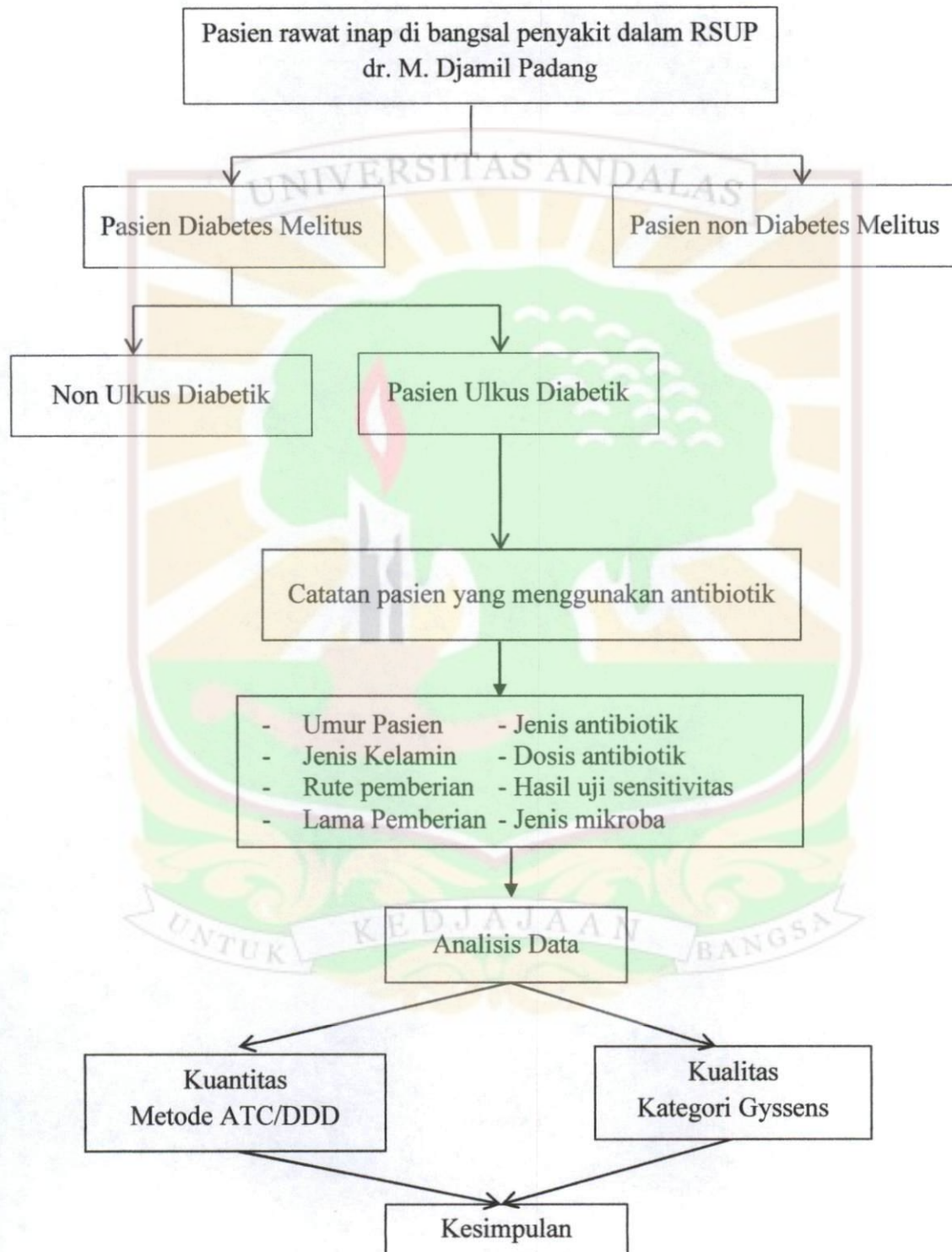
Data yang telah dimasukkan di periksa ulang untuk memastikan bahwa data telah bersih dari kesalahan dan siap untuk di analisa.

3.6.2. Analisa Data

Analisis data dilakukan secara analisa deskriptif, dan analisa kualitatif. Analisa deskriptif dilakukan dengan menguraikan data-data yang didapatkan dari catatan medik antara lain nama antibiotik, indikasi, dosis, frekuensi, lama pemberian, cara pemberian, jenis penggunaan, data demografi (umur, jenis kelamin), data klinis, jenis bakteri data hasil uji sensitivitas antibiotik. Sedangkan untuk Penilaian kualitas penggunaan antibiotik dianalisa dengan menggunakan kategori Gyssens dkk dan penilaian kuantitas penggunaan antibiotik menggunakan metode ATC/DDD dari WHO.

3.7 Rancangan Penelitian

Adapun gambaran dari pelaksanaan penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2 berikut :



Gambar 2. Skema Rancangan Penelitian

BAB IV

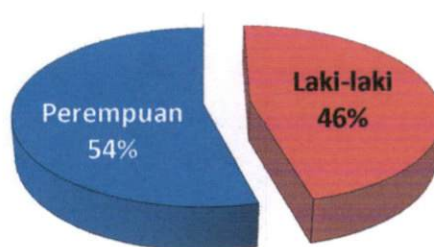
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Dari penelitian ini jumlah pasien yang didapatkan berdasarkan data yang ada di Bagian Instalasi Rekam Medik RSUP dr.M Djamil Padang untuk pasien dengan diagnosis Ulkus Diabetik periode Januari 2011-Februari 2013 berjumlah lebih kurang 120 pasien. Dimana jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini yaitu sekitar 50 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien yang menderita infeksi ulkus diabetik yang mendapatkan resep antibiotik, pasien dirawat sampai mendapatkan persetujuan dokter untuk pulang. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan pulang paksa dan pasien dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.

1) Gambaran Umum Karakteristik Subjek Penelitian

Dari total 50 pasien jumlah pasien laki-laki berjumlah 23 orang, dan jumlah pasien perempuan 27 orang dengan persentase laki-laki 46% dan perempuan 54% dengan usia terbanyak berasal dari golongan usia antara 41-60 tahun sebesar 74%, usia lebih dari 60 tahun sebesar 18% dan usia 21-40 tahun 8% (Gambar 3; tabel 7).



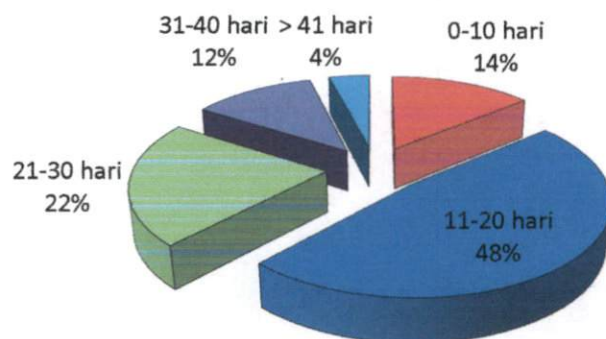
Gambar 3. Distribusi jenis kelamin subjek penelitian Kajian Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Infeksi Ulkus Diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr.M. Djamil Padang

Tabel 7. Distribusi penggunaan antibiotik berdasarkan usia

Usia (tahun)	Jumlah	Persentase (%)
0-20	0	0
21-40	4	8
41-60	37	74
>61	9	18

2) Masa Rawatan Pasien Infeksi Ulkus Diabetik

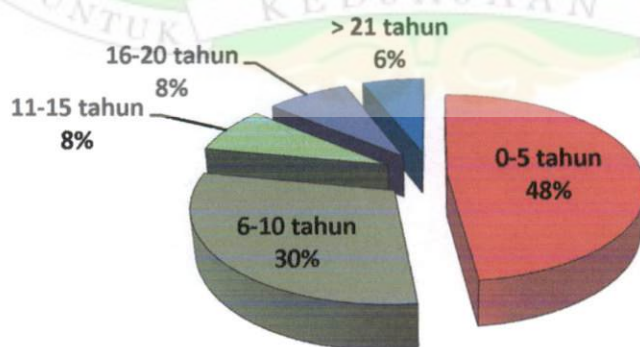
Untuk masa perawatan pasien, waktu yang dibutuhkan pasien selama perawatan yang paling banyak yaitu pada rentang waktu rawatan 11-20 hari sebesar 48%, rentang waktu 21-30 hari sebesar 22%, rentang waktu 0-10 hari 14% dan rawatan lebih dari 41 hari sebesar 4%. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Distribusi masa rawatan pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr.M. Djamil Padang

3) Lama Pasien Menderita Diabetes Melitus

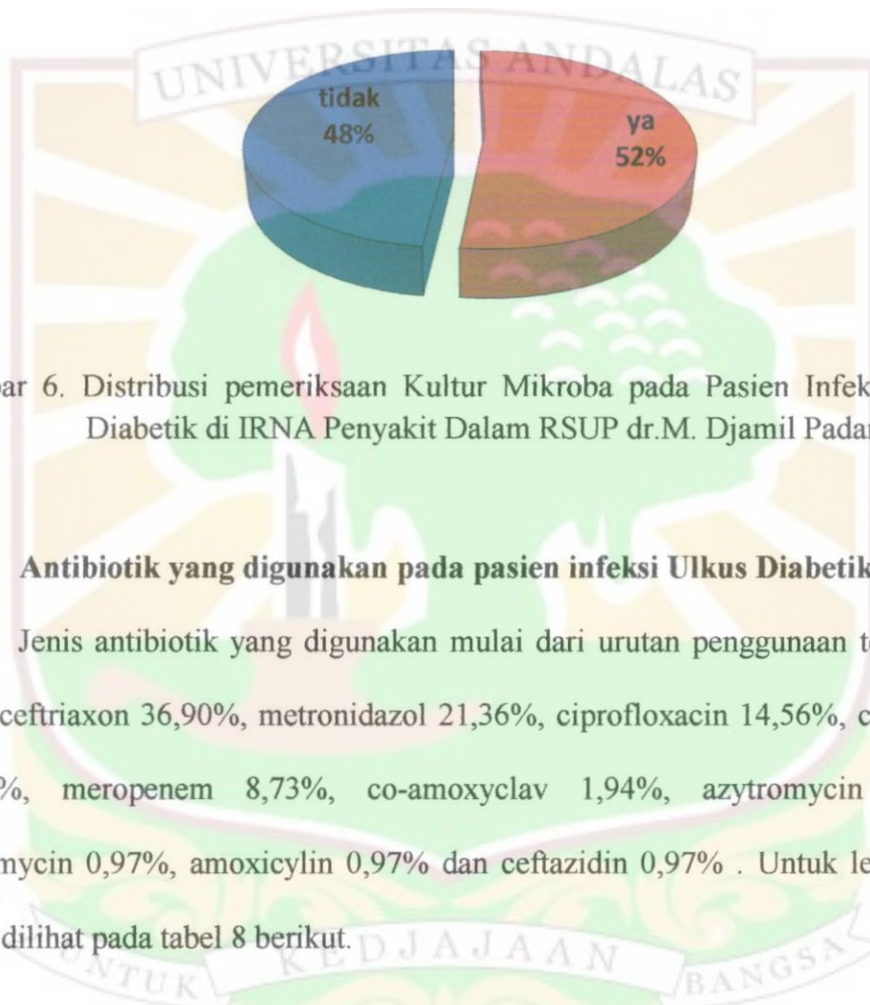
Pasien infeksi ulkus diabetik memiliki riwayat diabetes bervariasi, dimana lama menderita diabetes yang dialami pasien terbanyak yaitu pada rentang waktu 0-5 tahun dengan jumlah 24 pasien dengan persentase sebesar 48%, lama diabetes rentang waktu 6-10 tahun sebanyak 15 pasien dengan persentase 30%, lama diabetes rentang waktu 11-15 tahun sebanyak 4 pasien dengan persentase 8%, lama diabetes rentang waktu 16-20 tahun sebanyak 4 pasien dengan persentase 8% dan lama diabetes yang lebih dari 21 tahun sebanyak 3 pasien dengan persentase 6%. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Distribusi lama pasien menderita diabetes melitus

4) Pemeriksaan kultur mikroba

Dari total 50 data pasien yang ada, 52% pasien infeksi ulkus diabetik dilakukan uji untuk mengetahui jenis mikroba yang menginfeksi ulkus pasien berupa pemeriksaan kultur mikroba, sedangkan sisanya 48% pasien tidak dilakukan kultur mikroba. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Distribusi pemeriksaan Kultur Mikroba pada Pasien Infeksi Ulkus Diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr.M. Djamil Padang

5) Antibiotik yang digunakan pada pasien infeksi Ulkus Diabetik

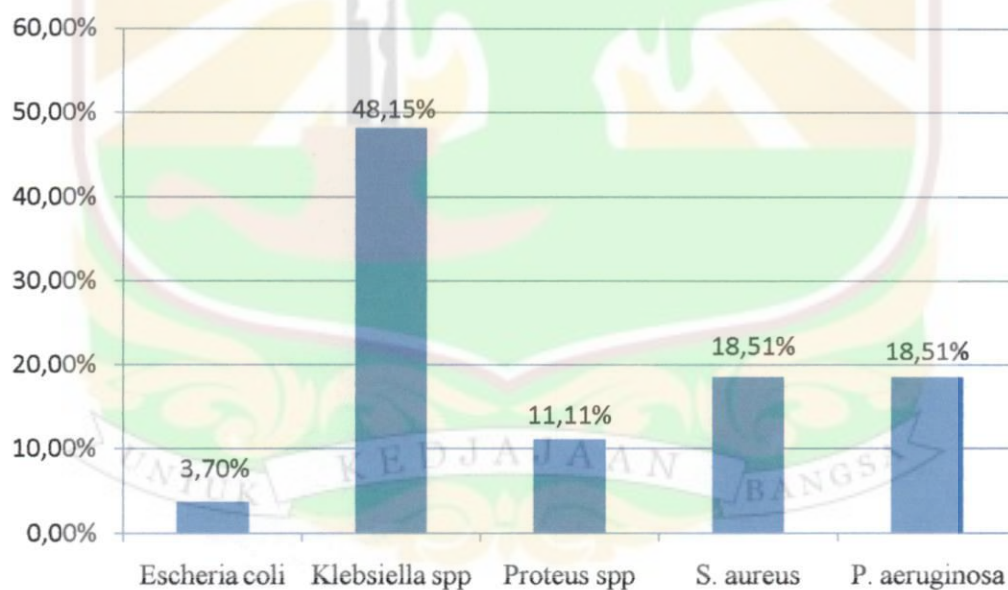
Jenis antibiotik yang digunakan mulai dari urutan penggunaan terbanyak yaitu ceftriaxon 36,90%, metronidazol 21,36%, ciprofloxacin 14,56%, cefotaxim 11,65%, meropenem 8,73%, co-amoxyclav 1,94%, azytromycin 1,94%, gentamycin 0,97%, amoxicylin 0,97% dan ceftazidin 0,97% . Untuk lebih jelas dapat dilihat pada tabel 8 berikut.

6) Jenis Bakteri yang ditemukan pada pasien Infeksi Ulkus Diabetik

Bakteri yang paling banyak ditemukan dari hasil kultur yaitu *Klebsiella spp* sebesar 48,15%, *Staphylococcus aureus* sebesar 18,51%, *Pseudomonas aeruginosa* sebesar 18,51%, *Proteus spp* sebesar 11,11% dan *Escheria coli* sebesar 3,70%. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada gambar 7 berikut.

Tabel 8. Distribusi antibiotik yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik

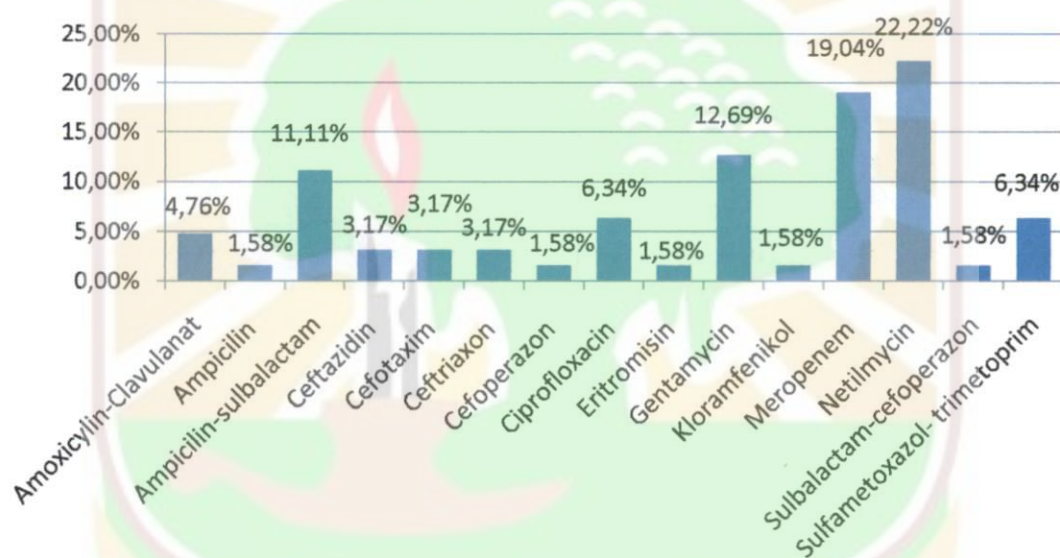
No.	Antibiotik	Jumlah	Persentase (%)
1	Amoxicylin	1	0,97
2	Azytromycin	2	1,94
3	Ceftazidin	1	0,97
4	Ceftriaxon	38	36,90
5	Cefotaxim	12	11,65
6	Ciprofloxacin	15	14,56
7	Co-Amoxyclav	2	1,94
8	Gentamycin	1	0,97
9	Metronidazol	22	21,36
10	Meropenem	9	8,73



Gambar7. Distribusi bakteri yang ditemukan dari hasil kultur

7) Sensitivitas Antibiotik

Antibiotik yang memiliki sensitivitas tinggi yaitu netilmycin sebesar 22,22%, kemudian diikuti meropenem 19,04%, gentamycin 12,69%, ampicilin-sulbalactam 11,11%, ciprofloxacin 6,34%, sulfametoxazol-trimetoprim 6,34%, amoxicylin-clavulanat 4,76%, ceftazidin 3,17% cefotaxim 3,17%, ceftriaxon 3,17%, cefoperazon 1,58%, eritromisin 1,58%, kloramfenikol 1,58% dan sulbalactam-cefoperazon 1,58%. Untuk lebih jelas dapat dilihat pada gambar8 berikut.

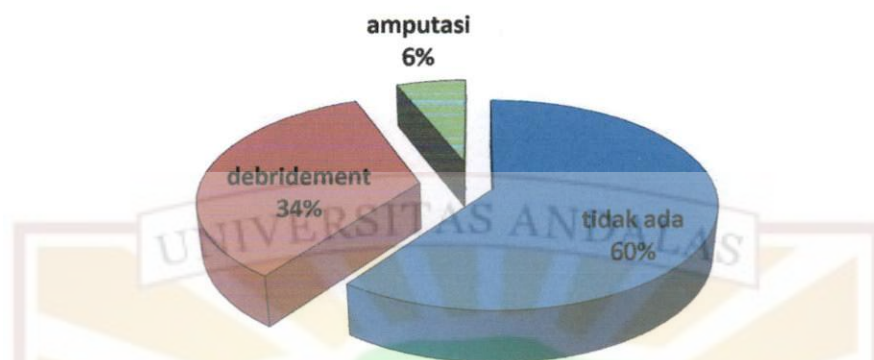


Gambar 8. Distribusi antibiotik yang sensitif

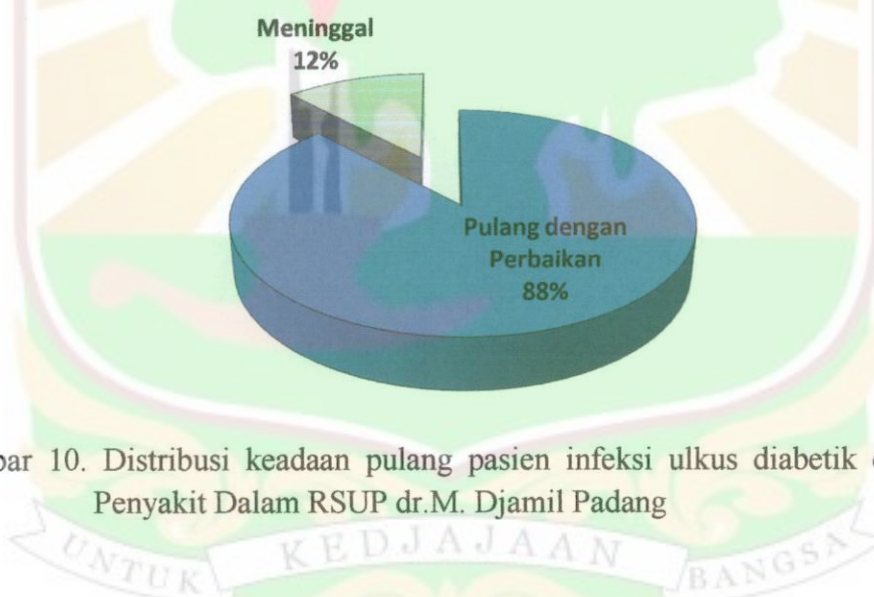
8) Tindakan Bedah Selama Masa Perawatan & Keadaan Pulang Pasien

Tindakan bedah yang dilakukan terhadap ulkus pasien selama masa perawatan adalah sebanyak 17 pasien dengan persentase 34% dilakukan debridement, sebanyak 3 pasien dengan persentase 6% dilakukan tindakan amputasi, dan sisanya 30 pasien (60 %) tidak dilakukan tindakan bedah. Keadaan pasien ketika pulang dibedakan menjadi dua yaitu pulang dengan keadaan

perbaikan sebanyak 44 pasien dengan persentase 88% dan pasien meninggal sebanyak 6 pasien dengan persentase 12% (gambar 9&10).



Gambar 9. Distribusi tindakan bedah pada pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr.M. Djamil Padang



Gambar 10. Distribusi keadaan pulang pasien infeksi ulkus diabetik di IRNA Penyakit Dalam RSUP dr.M. Djamil Padang

9) Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Kuantitas penggunaan antibiotik dihitung dengan sistem ATC/DDD (*anatomical therapeutic chemical/Defined Daily Dose*) yang menggunakan piranti lunak *ABC Calc2006* (*Antibiotic Consumption Calculator*) yang juga dikembangkan oleh WHO. Hasil dari penggunaan antibiotik secara kuantitas mulai dari yang tertinggi yaitu ceftriaxon parentral 58,010 DDD/100 pasien-hari,

metronidazol parentral 30,547 DDD/100 pasien-hari, cefotaxim parentral 12,040 DDD/100 pasien-hari, meropenem parentral 10,846 DDD/100 pasien-hari, azithromycin oral 2,653 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin parentral 2,189 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin parentral 1,410 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin-clavulanat acid parentral 1,095 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin oral 0,915 DDD/100 pasien-hari dan gentamycin parentral 0,348 DDD/100 pasien-hari (Lampiran 3, tabel 12).

10) Kualitas Penggunaan Antibiotik

Kualitas penggunaan antibiotik dilakukan menggunakan metode Gyssens 2005 dimana didapatkan hasil bahwa kategori Gyssens tertinggi yaitu kategori IIIa (penggunaan antibiotik terlalu lama) sebesar 46,15%, diikuti kategori 0 (penggunaan antibiotik tepat/bijak) sebesar 34,61%, kategori IVa (ada antibiotik lain yang lebih efektif) sebesar 11,53%, kategori IVc (ada antibiotik lain yang lebih murah) sebesar 3,84% dan kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik) sebesar 3,84% (Lampiran 3, tabel 13).

4.2 Pembahasan

Pada penelitian ini data pasien dengan infeksi ulkus diabetik yang didapatkan dari Instalasi Rekam Medik RSUP dr. M Djamil Padang periode Januari 2011-Februari 2013 sebanyak 120 pasien. Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini yaitu 50 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien yang menderita infeksi ulkus diabetik yang mendapatkan resep antibiotik, pasien dirawat sampai mendapatkan persetujuan dokter untuk pulang.

Kriteria eksklusi adalah pasien dengan pulang paksa dan pasien dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.

Dari total 50 orang pasien yang digunakan sebagai subjek penelitian ini, jenis kelamin perempuan banyak ditemukan pada pasien dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 yang disertai dengan ulkus diabetik. Jumlah pasien perempuan sebesar 54% dan pasien laki-laki sebesar 46%. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan Santoso, Lian dan Yudi (2006) di RSUD Koja pada tahun 2002-2004 yang melibatkan 284 pasien dan menemukan bahwa pasien perempuan berjumlah 61,97% dari keseluruhan sampel. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan Kahuripan., Andrajati., dan Syafridani (2009) di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung, sebanyak 64 pasien (65,3%) dari sampel adalah pasien perempuan dan sisanya 34,7% adalah pasien laki-laki.

Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian Prastica (2013) di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, didapatkan pasien Diabetes mellitus yang berjenis kelamin pria sebanyak 62 orang (43,7%) dan yang berjenis kelamin wanita sebanyak 80 orang (56,3%). Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian Decroli., Karimi., Manaf., dan Syahbuddin (2008) di RSUP dr M. Djamil Padang, didapatkan subjek laki-laki 27 orang (71%) dan Perempuan 11 orang (29%).

Hasil yang berbeda juga ditemukan pada penelitian Hastuti (2008) di RSUD dr. Moewardi Semarang, dimana ditemukan jumlah laki-laki 23 orang (64%) dan jumlah wanita 13 orang (36%). Perbedaan juga ditemukan pada penelitian Pappu., Sinha., Johnson (2011) di Trivadrur India, dimana ditemukan jumlah pasien laki-laki 61 orang (59%) dan perempuan 43 orang (41%). Pada penelitian Banashankari., Rudresh., Harsha (2011), di Rahmaih Medical College

and Hospitals, Bangalore, India, didapatkan jumlah pasien perempuan 23% dan laki-laki 77%.

Hu, F B., *et. al.* (2001) menyatakan bahwa “perempuan cenderung beresiko terkena diabetes khususnya diabetes tipe 2 karena beberapa faktor yaitu *Body Mass Index* (berat badan dalam satuan kg dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam satuan meter) kurang dari 25, serta diet yang tinggi terhadap *fiber cereal* dan lemak polyunsaturated dan rendah terhadap lemak trans sehingga makanan tersebut akan meningkatkan level glukosa darah”. Wanita yang memasuki masa menopause dimana terjadi penurunan produksi esterogen sehingga terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah dan mengakibatkan terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis menyebabkan aliran darah terhambat dan meningkatkan tekanan darah sehingga mempermudah terjadinya ulkus diabetik.

Usia paling banyak yang ditemukan pada kasus ulkus diabetik ini yaitu usia antara 41-60 tahun sebesar 74%, > 61 tahun sebesar 18% dan 21-30 tahun sebesar 8%, hal ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Decroli , *et al*, (2007) di RSUP dr. M Djamil Padang dengan jumlah pasien 38 yaitu dengan persentase 65,8%. Pada penelitian Hastuti (2008) di RSUD dr. Moewardi Semarang didapatkan pasien usia diatas 60 tahun 15 orang (41,7%), umur 56-60 tahun 13 orang (36,1%) dan usia 41-45 tahun 2 orang (5,5%).

Pada penelitian Prastica (2013) di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, ditemukan usia diatas 50 tahun 101 orang (71%), usia 35-50 tahun 32 orang (22,5%) dan kurang dari 35 tahun 9 orang (6,4%). Hal yang sama juga ditemukan pada Kahuripan, *et al*, (2009) di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung didapatkan pasien usia 30-50 tahun 49 orang (50%), usia 51-64 tahun 35 orang

(35,7%) dan lebih dari 65 tahun 14 orang (14%). Pada penelitian Pappu., *et al*, 2011 usia kurang dari 40 tahun 10 orang (9,6%), usia 40-60 tahun 47 orang (45,2%), usia 60-80 tahun 45 orang (43,3%) dan usia lebih dari 80 tahun 2 orang (1,9%).

Pada penelitian Banashankari., *et al*, (2012), di Rahmaih Medical College and Hospitals, Bangalore, India, didapatkan usia pasien antara 40-50 tahun 50%, 50-60 tahun 27%, 60-70 tahun 17% dan lebih dari 70 tahun 6%. Pada usia diatas 41 tahun berkaitan dengan terjadinya ulkus diabetik dikarenakan pada usia tua, fungsi tubuh secara fisiologi menurun karena proses *aging* terjadi penurunan sekresi atau resistensi insulin sehingga kemampuan fungsi tubuh terhadap pengendalian glukosa darah yang tinggi kurang optimal. Dikutip dari Rochmah W, pada penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa dari tahun 1996-1997 pada lansia usia > 60 tahun, didapatkan hanya 12% saja pada usia tua dengan diabetes melitus yang kadar glukosa darah terkontrol, 8% kadar kolesterol normal, hipertensi 40%, dan 50% mengalami gangguan pada aterosklerosis, makroangiopati, yang faktor-faktor tersebut akan mempengaruhi penurunan sirkulasi darah salah satunya pembuluh darah besar atau sedang di tungkai yang lebih mudah terjadinya ulkus diabetik (Rochmah, 2009)

Pada penelitian ini ditemukan bahwa riwayat lama pasien menderita diabetes yang terbanyak yaitu antara 0-5 tahun sebesar 48%, 6-10 tahun sebesar 30%, rentang waktu 11-15 tahun 8%, 16-20 tahun 8% dan lebih dari 21 tahun sebesar 6%. Hasil ini juga hampir sama dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Decroli., *et al*, (2007) dengan subjek penelitian 38 pasien didapatkan untuk lama diabetes < 5 tahun sebesar 34,2% dan antara 5-10 tahun

sebesar 34,2%. Pada penelitian Banashankari, *et al*, 2012, di Rahmaih Medical College and Hospitals, Bangalore, India, didapatkan lama diabetes kurang dari 10 tahun 65%, 10-20 tahun 23% dan lebih dari 20 tahun 12%.

Namun hasil ini berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh penelitian Hastuti (2008) di RSUD dr. Moewardi Surakarta, proporsi lama diabetes > 10 tahun sebesar 75% dari 36 subjek penelitian. Hasil berbeda juga ditemukan pada penelitian Pappu., *et al*, (2011), dimana didapatkan lama diabetes terbanyak pada lebih dari 10 tahun 39%, 6-10 tahun 26 %, 1-5 tahun 19%, baru terdeteksi 10% dan kurang dari 1 tahun 6%.

Berdasarkan teori, penderita ulkus diabetik terutama terjadi pada penderita diabetes melitus yang telah menderita 10 tahun atau lebih apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol, karena akan muncul komplikasi berhubungan dengan vaskuler sehingga mengalami makroangiopati-mikroangiopati. Akibat dari terjadinya makroangiopati-mikroangiopati akan terjadi vaskulopati dan neuropati yang mengakibatkan menurunnya sirkulasi darah dan adanya robekan atau luka pada kaki penderita diabetik yang sering tidak dirasakan (Tjokroprawiro, 1998; Djokoemoeljanto, 1997).

Untuk mengetahui antibiotik yang cocok digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik dan untuk mengetahui jenis mikroba yang menginfeksi serta sensitivitas antibiotik maka diperlukan pemeriksaan kultur pus pasien. Dari 50 pasien yang dilakukan kultur sekitar 52% dan didapatkan variasi mikroba yang menginfeksi pasien dimana mikroba terbanyak yang menginfeksi yaitu *Klebsiella spp* yang merupakan bakteri gram negatif sebesar 48,15%, *S. aureus* sebesar

18,51%, *P. aeruginosa* sebesar 18,51%, *Proteus spp* sebesar 11,11% dan *E. coli* sebesar 3,70%.

Hasil ini juga sesuai dengan penelitian Decroli, *et al*, (2008) di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr. M. Djamil Padang yang menemukan mikroba *Klebsiella spp* merupakan mikroba penginfeksi terbanyak sebesar 28,2%, *Proteus mirabilis* 25,6%, *S. aureus* 25,6%. Pada penelitian Manisha., Mitesh, Nindhi., Dhara., Vegad, (2012) di Rumah Sakit Ahmedabad, Gujarat ditemukan bakteri terbanyak penginfeksi yaitu *P. aeruginosa* 30,57%, *Klebsiella spp* 22,29%, *E. coli* 16,56%, *S. aureus* 12,74%. Pada penelitian Banashankari, *et al*, (2012), di Rahmaih Medical College and Hospitals, Bangalore, India, ditemukan bakteri penginfeksi terbanyak yaitu *S. aureus* 19%, *Proteus spp* 18%, *E. coli* 16 %, *P. aeruginosa* 13%. Mikroba pada infeksi ulkus diabetik bersifat polimikrobia, beberapa mikroba yang ditemukan *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* & *P. aeruginosa*. Perbedaan bakteri penginfeksi dikarenakan adanya perbedaan lingkungan tempat diadakannya penelitian.

4.2.1 Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Pada penelitian ini hasil dari penggunaan antibiotik secara kuantitas mulai dari yang tertinggi yaitu ceftriaxon parentral 58,010 DDD/100 pasien-hari, artinya dari 100 pasien setiap harinya 58 pasien dewasa menerima ceftiraxon 2g per hari. Hasil ini tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan Lestari, (2011), di RSUP dr. M Djamil Padang, dimana pemakaian antibiotik ceftriaxon pada bangsal Penyakit Dalam paling banyak digunakan yaitu 38,9555 DDD/100 pasien-hari.

Pada penelitian lain oleh Yuniftiadi, (2010) di ruang ICU RSUP dr. Kariadi Semarang periode juli–desember 2009 penggunaan antibiotik terbesar yaitu ceftriaxon 62,2 DDD/100 pasien-hari. Ceftriaxon merupakan antibiotik golongan cefalosporin generasi ketiga, dimana obat ini umumnya aktif terhadap bakteri gram-positif, tetapi kurang aktif dibandingkan dengan cefalosporin generasi pertama.

Mekanisme kerja ceftriaxon yaitu menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan berikatan dengan satu atau lebih ikatan protein-penisilin (penicillin-binding proteins-PBPs) yang selanjutnya akan menghambat tahap transpeptidasi sintesis peptidoglikan dinding sel bakteri sehingga menghambat biosintesis dinding sel. Bakteri akan mengalami lisis karena aktivitas enzim autolitik (autolisin dan murein hidrolase) saat dinding sel bakteri terhambat (Bina Yanfar, 2009; Gan & Istiantoro, 2012).

Pemakaian terbanyak kedua dan seterusnya pada penelitian ini yaitu metronidazol parentral 30,547 DDD/100 pasien-hari, cefotaxim parentral 12,040 DDD/100 pasien-hari, meropenem parentral 10,846 DDD/100 pasien-hari, azithromycin oral 2,653 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin parentral 2,189 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin parentral 1,410 DDD/100 pasien-hari, amoxicilin-clavulanat acid parentral 1,095 DDD/100 pasien-hari, ciprofloxacin oral 0,915 DDD/100 pasien-hari dan gentamycin parentral 0,348 DDD/100 pasien-hari.

Kajian penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik salah satunya penilaian berupa kuantitas penggunaan antibiotik. Penilaian ini dilakukan dengan cara menghitung DDD (Defined Daily Doses)/100 pasien. DDD adalah

asumsi dosis rata-rata per hari penggunaan antibiotik untuk indikasi tertentu pada orang dewasa. Penilaian penggunaan antibiotik di rumah sakit dengan satuan DDD/100 hari rawat dan di komunitas dengan satuan DDD/1000 penduduk. Untuk mempermudah perhitungan dapat dilakukan dengan menggunakan piranti lunak ABC calc yang dikembangkan oleh World Health Organization (WHO). Studi validasi adalah studi yang dilakukan secara prospektif untuk mengetahui perbedaan antara jumlah antibiotik yang benar digunakan pasien dibandingkan dengan yang tertulis di rekam medis (Bina Yanfar, 2011).

Penggunaan metode ATC/DDD, dapat digunakan sebagai pembandingan dalam penggunaan antibiotik di suatu Rumah Sakit ataupun daerah. Dengan adanya perbandingan penggunaan obat di tempat yang berbeda sangat bermanfaat untuk mendeteksi adanya perbedaan substansial yang akan menuntun untuk dilakukannya evaluasi lebih lanjut ketika ditemukan perbedaan yang bermakna, yang akan mengarahkan pada identifikasi masalah dan perbaikan sistem penggunaan obat terutama antibiotik (Jankgnet, *et al*, 2000; Bergman, *et al*, 2004).

Peresepan antibiotik yang cukup tinggi dan kurang bijak akan menimbulkan permasalahan berupa terjadinya resistensi bakteri. Dimana dampak resistensi terhadap antibiotik adalah meningkatnya morbiditas, mortalitas dan biaya kesehatan. Di rumah sakit, penggunaan antibiotik yang tidak perlu atau berlebihan akan mendorong berkembangnya resistensi dan multipel resistensi terhadap bakteri tertentu yang akan menyebar melalui infeksi silang. Resistensi tidak dapat dihilangkan, tetapi dapat diperlambat melalui penggunaan antibiotik yang bijak (Bina Yanfar, 2011).

4.2.2 Kualitas Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik dibedakan menjadi beberapa jenis terapi yang antara lain antibiotik terapi empirik, antibiotik terapi definitif, antibiotik profilaksis dan *antimicrobial drug unknown therapy* (tidak diketahui indikasinya). Dari hasil penelitian ini ditemukan sekitar 77,89% pemakaian antibiotik empirik, 17,30% pemakaian antibiotik definitif dan 4,80% pemakaian antibiotik yang tidak diketahui indikasinya. Hasil ini hampir sama pada penelitian yang dilakukan Lestari (2011) yang dilakukan di Bangsal Penyakit Dalam RSUP dr. M Djamil Padang, didapatkan terapi empirik 59,05%, terapi tanpa indikasi 18,09%. Pada penelitian Febiana, (2012) di Bangsal Anak RSUP dr. Kariadi Semarang ditemukan pemakaian antibiotik empirik 35,1%, terapi tanpa indikasi 15,7%. Pada penelitian Yuniftiadi (2010) di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang didapatkan pemakaian antibiotik empirik 57,9%, pemakaian antibiotik definitif 38,2% dan pemakaian tanpa indikasi 3,9%.

Penggunaan antibiotik untuk terapi empirik adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang belum diketahui jenis bakteri penyebabnya. Tujuan pemberian antibiotik empirik adalah eradikasi atau penghambatan pertumbuhan bakteri yang diduga menjadi penyebab infeksi, sebelum diperoleh hasil pemeriksaan mikrobiologi. Penggunaan antibiotik definitif adalah penggunaan antibiotik pada kasus infeksi yang sudah diketahui jenis bakteri penyebab dan pola resistensinya (Bina Yanfar, 2011). Dari beberapa penelitian diketahui bahwa pemakaian antibiotik empirik sangat tinggi, hal ini dapat diakibatkan karena kurang atau lamanya pemeriksaan kultur mikroba.

Penilaian kualitas penggunaan antibiotik bertujuan untuk perbaikan kebijakan atau penerapan program edukasi yang lebih tepat terkait kualitas penggunaan antibiotik. Kualitas penggunaan antibiotik dinilai dengan menggunakan data yang terdapat pada Rekam Pemberian Antibiotik, catatan medik pasien dan kondisi klinis pasien. Penilaian dilakukan dengan metode Gyssens sesuai kategori yang telah ada (Bina Yanfar, 2011)

Pengkajian penggunaan antibiotik secara kualitas dilakukan dengan metode Gyssens yang terbagi dalam kategori 0-VI dan dinyatakan dalam persentase. Untuk kategori 0 (rasional) didapatkan hasil sebesar 34,61 % dimana dapat diartikan bahwa 34,61% penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik telah tepat/rasional. Hasil ini cukup berbeda dengan hasil yang didapatkan dari penelitian Lestari (2011), di bangsal penyakit dalam RSUP dr. M Djamil Padang dimana didapatkan kategori 0 sebesar 43,81%. Pada penelitian yang dilakukan Yuniftiadi, 2010, di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang kategori 0 sebesar 19,7%. Penelitian Febiana (2012) di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang kategori 0 sebesar 55,1%.

Sedangkan untuk kategori IIIa (pemakaian antibiotik terlalu lama) memiliki persentase yang besar yaitu sekitar 46,15%. Hal ini didapatkan dari data penggunaan antibiotik empirik yang terlalu lama, dimana lama pemberian antibiotik empirik diberikan untuk jangka waktu 48-72 jam. Selanjutnya harus dilakukan evaluasi berdasarkan data mikrobiologi dan kondisi klinis pasien (Permenkes, 2011). Ketidaktepatan juga ditemukan saat penggantian antibiotik definitif, karena tidak langsung mengganti antibiotik empirik dengan antibiotik yang didapatkan sesuai hasil kultur, sehingga pemakaian antibiotik empirik

bertambah lama. Dari penelitian Lestari (2011) di bangsal penyakit dalam RSUP dr. M Djamil Padang dimana didapatkan kategori IIIa sebesar 14,29%. Pada penelitian yang dilakukan Yuniftiadi (2010), di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang kategori IIIa sebesar 30,3%. Penelitian Febiana (2012), di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang kategori 0 sebesar 5,9%.

Untuk kategori IVa (ada antibiotik lain yang lebih efektif) didapatkan sebesar 11,53%. Ketidaktepatan ini diakibatkan adanya antibiotik definitif yang tidak digunakan setelah hasil kultur mikroba keluar, sehingga masih dipertahankan penggunaan antibiotik empirik contohnya seperti pada pasien P1, pemberian antibiotik empirik awal nya telah tepat yaitu pemberian kombinasi cefotaxim 2x1 gr dengan metronidazol 3x500 mg, tetapi setelah dilakukan hasil kultur dimana antibiotik yang sensitiv untuk hasil kultur adalah co-amoxiclav tidak digunakan untuk terapi pasien ini. Dari penelitian Lestari (2011), di bangsal penyakit dalam RSUP dr.M Djamil Padang dimana didapatkan kategori IVa sebesar 10,48%. Pada penelitian yang dilakukan Yuniftiadi, 2010, di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang kategori IVa sebesar 36,8%. Penelitian Febiana, 2012 di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang kategori IVa sebesar 7,7%.

Untuk kategori IVc (ada antibiotik lain yang lebih murah) didapatkan sebesar 3,84%, dimana didominasi oleh penggunaan meropenem yang harganya relatif lebih mahal dibandingkan dengan antibiotik lain yang memiliki sensitivitas yang sama dengan meropenem berdasarkan hasil kultur mikroba dan uji sensitivitas yang dilakukan.

Untuk kategori V (tidak ada indikasi penggunaan antibiotik) ditemukan data sebesar 3,84%. Hal ini ditemukan pada 4 kasus dimana terdapat penggunaan

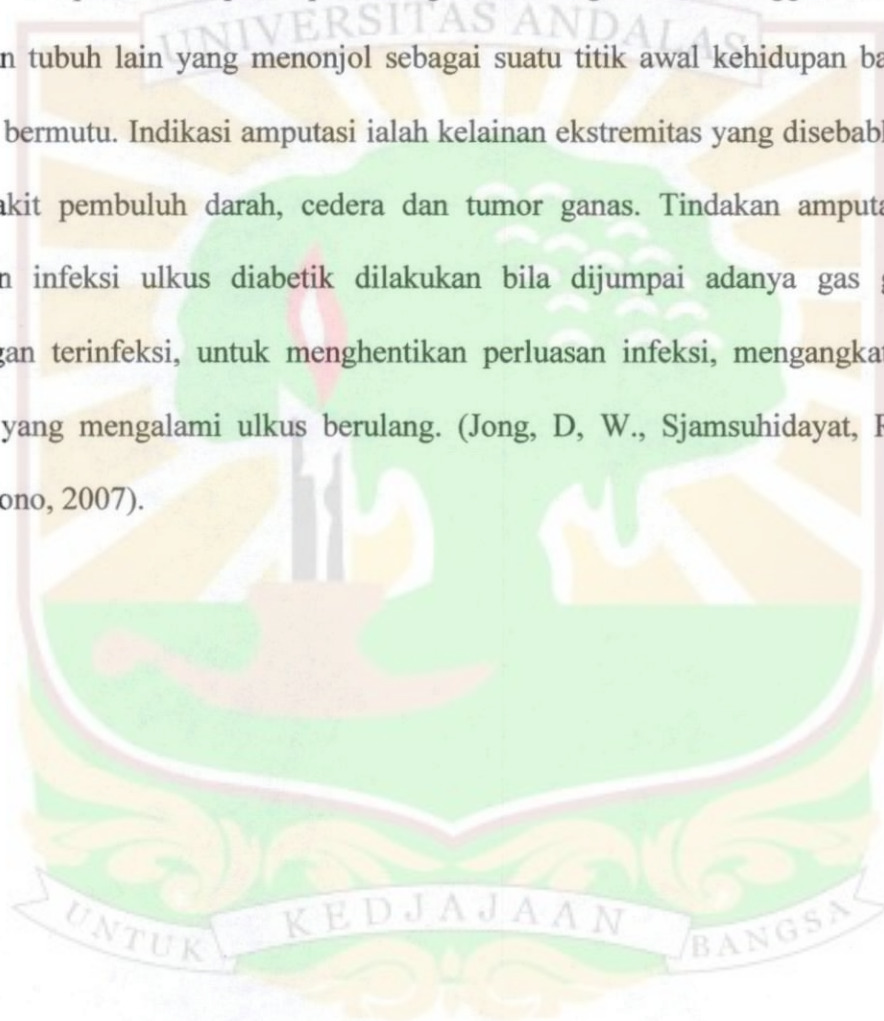
antibiotik yang tidak sesuai berdasarkan hasil kultur dimana antibiotik yang telah diketahui resisten tetapi masih digunakan. Dari penelitian Lestari (2011), di bangsal penyakit dalam RSUP dr. M Djamil Padang dimana didapatkan kategori V sebesar 18,05%. Pada penelitian yang dilakukan Yuniftiadi (2010) di ICU RSUP dr. Kariadi Semarang kategori V tidak ditemukan. Penelitian Febiana (2012), di bangsal anak RSUP dr. Kariadi Semarang kategori V sebesar 16,2%.

Antibiotika yang disarankan pada diabetik terinfeksi oleh Lipsky (2004) antara lain, pada ulkus diabetik ringan/sedang antibiotika yang diberikan di fokuskan pada patogen gram positif. Pada ulkus terinfeksi yang berat (*limb or life threatening infection*) kuman lebih bersifat polimikrobial (mencakup bakteri gram positif berbentuk coccus, gram negatif berbentuk batang, dan bakteri anaerob) antibiotika harus bersifat broadspectrum, diberikan secara injeksi. Pada infeksi berat yang bersifat limb threatening infection dapat diberikan beberapa alternatif antibiotika seperti: ampicillin/sulbactam, ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, cefotaxime atau ceftazidime+clindamycin, fluoroquinolone+clindamycin. Sementara pada infeksi berat yang bersifat *life threatening infection* dapat diberikan beberapa alternatif antibiotika seperti berikut: ampicillin/sulbactam+aztreonam, piperacillin/tazobactam+vancomycin, vancomycin+metronidazole+ceftazidime, imipenem/cilastatin atau fluoroquinolone+vancomycin+metronidazole. Pada infeksi berat pemberian antibiotika diberikan selama 2 minggu atau lebih (Lipsky, 2004; Cahyono, 2007).

Tindakan bedah yang dilakukan terhadap pasien infeksi ulkus diabetik antara lain berupa debridement 34 % dan amputasi 6%. Pada penelitian Pappu A *et al*, 2011, di Trivandrum didapatkan angka amputasi yang tinggi yaitu sebesar

48%. Debridement merupakan upaya pembersihan benda asing dan jaringan nekrotik pada luka. Luka tidak akan sembuh jika masih didapatkan jaringan nekrotik, debris, calus, fistula/rongga yang memungkinkan kuman berkembang. Setelah dilakukan debridement luka harus diirigasi dengan larutan garam fisiologis atau pembersih lain dan dilakukan *dressing* (kompres).

Amputasi merupakan pembuangan suatu bagian tubuh, anggota tubuh, atau bagian tubuh lain yang menonjol sebagai suatu titik awal kehidupan baru yang lebih bermutu. Indikasi amputasi ialah kelainan ekstremitas yang disebabkan oleh penyakit pembuluh darah, cedera dan tumor ganas. Tindakan amputasi pada pasien infeksi ulkus diabetik dilakukan bila dijumpai adanya gas gangren, jaringan terinfeksi, untuk menghentikan perluasan infeksi, mengangkat bagian kaki yang mengalami ulkus berulang. (Jong, D, W., Sjamsuhidayat, R, 2005; Cahyono, 2007).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

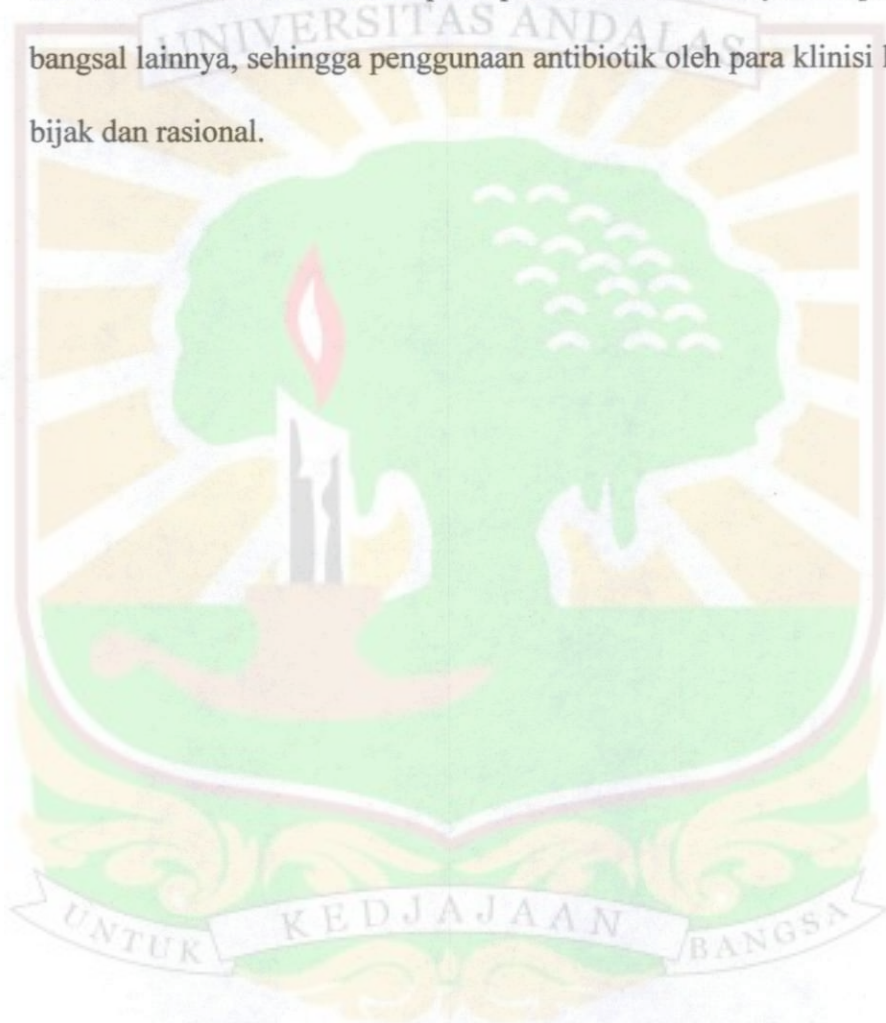
Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Antibiotik terbanyak yang digunakan pada pasien infeksi ulkus diabetik berdasarkan perhitungan dengan metode ATC/DDD dari WHO yaitu Ceftriaxon parentral sebesar 58,010 DDD/100 pasien-hari.
2. Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik yang dinilai menggunakan kategori Gyssens menyatakan pemakaian antibiotik yang tepat sebesar 34,61% dan pemakaian antibiotik yang tidak tepat sebesar 65,39 %.
3. Antibiotik yang memiliki sensitivitas yang tinggi pada pasien infeksi ulkus diabetik berdasarkan hasil uji kultur mikroba yaitu Netilmycin sebesar 22,22%.
4. Jenis bakteri yang banyak ditemukan pada pasien infeksi ulkus diabetik yaitu *Klebsiella spp* sebesar 48,15%

5.2 Saran

Untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang tepat pada pasien infeksi ulkus diabetik disarankan:

1. Perlu adanya perhatian dan pengawasan yang berkelanjutan untuk meningkatkan penggunaan antibiotik yang tepat terutama pada pasien infeksi ulkus diabetik.
2. Perlunya dilakukan penelitian yang mengkaji lebih dalam mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan penggunaan antibiotik secara kualitas dan kuantitas pada pasien infeksi lainnya ataupun di bangsal lainnya, sehingga penggunaan antibiotik oleh para klinisi lebih bijak dan rasional.



DAFTAR PUSTAKA

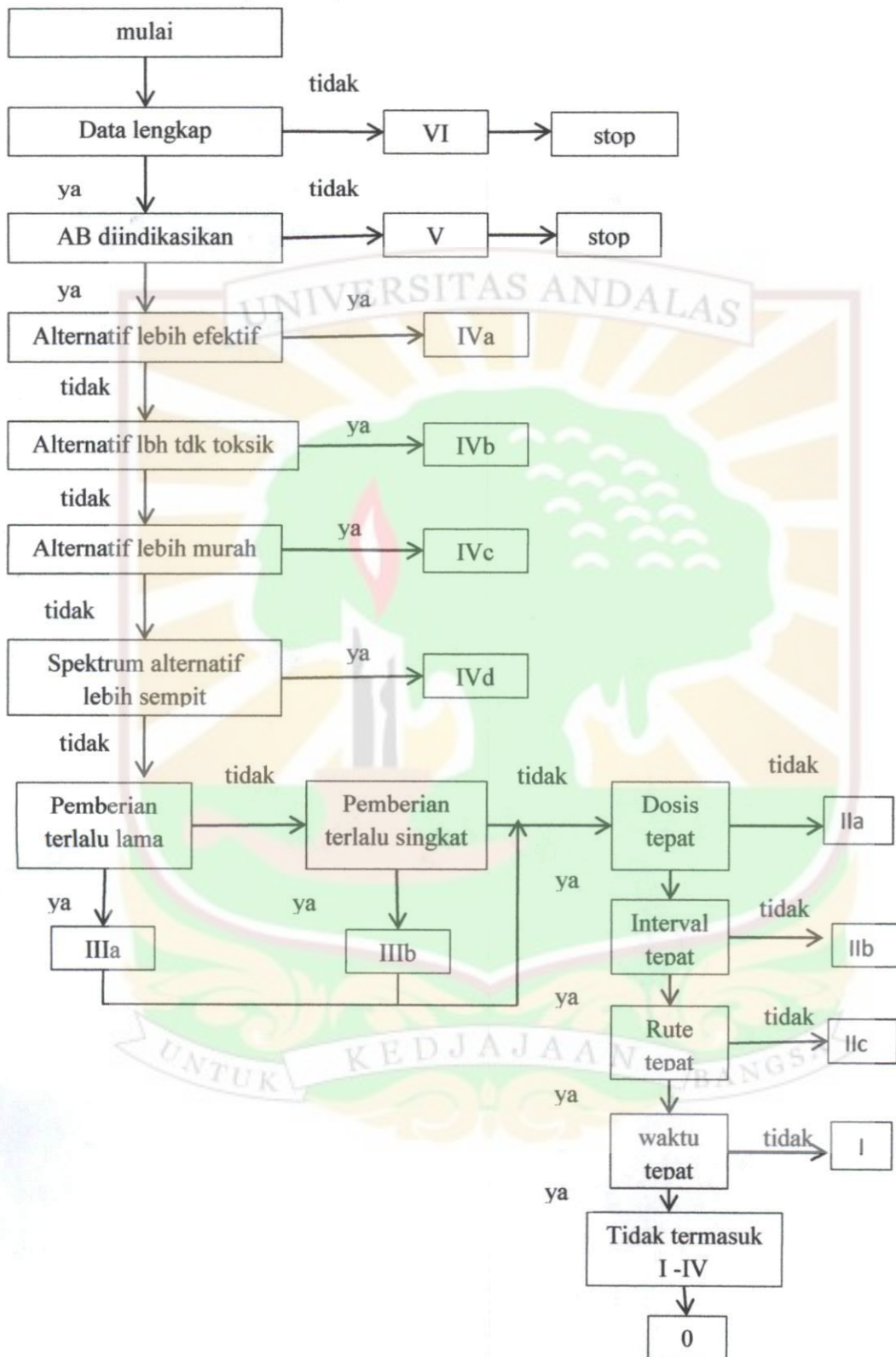
- ADA. 2007. *Clinial Practice Recommendations: Report of the Expert Commite on the Diagnosis and Classifications of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. USA
- Arikunto, S. 2006. *Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktek*. Renika Cipta. Jakarta
- Brooks, G F., Butel JS., Ornston, L N. 2007. *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi kedupuluh. Editor Irawati S. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Cahyono, JB, Suharjo, B. 2007. *Manajemen Ulkus Kaki Diabetik*. Dextra Media No.3, Vol 20. Hal 103-108.
- Darmono. 2009. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I, edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta.
- Decroli, E., Karimi, J., Manaf, A., Syahbuddin, S. 2008. *Profil ulkus diabetik pada penderita rawat inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP dr. M Djamil Padang*. Majalah Kedokteran Indonesia. Diakses januari 2013 dari <http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/article/download/561/557>
- Banashankari, G S., Rudresh, H K., Harsha, A H. 2012. *Prevalence of gram negative bacteria in diabetic foot a clinico microbiological study*. Al Ameen Charitable Find Trust. Bangalore. Diakses Mei 2013 dari <http://ajms.alameenmedical.org/ArticlePDFs%5CAJMS%20V5.N3.2012%20p%20224-232.pdf>
- Bergman, U., Risinggard, H., Palcevski, W., Ericson, O. 2004. *Use Antibiotics at Hospital In Stockholm: a Benchmarking Project Using Internet*. Pharmacoepidemiology and drug safety. Stockholm.
- Bina Pelayanan Kefarmasian. 2011. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik*. Direktorat Bina Pelayanan Kefarmasian. Jakarta
- Bina Pelayanan Kefarmasian. 2009. *Pelayanan Informasi Obat*. Direktorat Bina Pelayanan Kefarmasian. Jakarta
- Depkes RI. 2009. *Pelayanan Informasi Obat*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Jakarta
- Djoko, W. 2009. *Diabetes Melitus dan Infeksi*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam, Jilid I, Edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta

- Djokomoeljanto. 1997. *Tinjauan Umum Tentang Kaki Diabetes*. Dalam: Kaki Diabetik Patogenesis dan penatalaksanaanya. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang
- Febiana,T. 2012. *Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Di Bangsal Anak RSUP.Dr. Kariadi Semarang Periode Agustus-Desember 2011*. Karya Tulis Ilmiah Universitas Diponegoro. Semarang.
- Hu, F B., Manson, J E., Stampfer, J M., Colditz, G., Liu, S., Salomon, C G., & Willett, W C. 2001. *Diet, Lifestyle, and Risk Of type 2 Diabetes Mellitus in women*. The New England Journal Of Medicine, vol 345, No 1. Diakses Juni 2013 dari <http://www.umassmed.edu/uploadedFiles/OHS/Hu%20manuscript.pdf>
- Frykberg, R G. 2002. *Risk Factor, Pathogenesis and Management Of Diabetic Foot Ulcers*. Des Moine University.Iowa
- Gan, V H S., Istantoro Y H. 2012. *Penisilin, Sefalosporin dan Antibiotik Betalaktam lainnya*. Dalam Farmakologi dan Terapi, edisi kelima. UI Press. Jakarta
- Green, RJ. 1997. *Pathology and Theurapeutic for Pharmacist: a Basic for Clinical Pharmacy Practice*. Chapman and Hill. London
- Guyton & Hall. 2007. *Buku ajar Fisiologi Manusia*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.Jakarta
- Gyssens, IC. 2005. *Audit for Monitoring the Quality of Antimicrobial Prescription*. Dalam Antibiotic Policies: Theory and Practice. Kluwer Academic Publisher. New York
- Hadisaputro S., Setyawan H. 2007. *Epidemiologi dan Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Diabetes Melitus tipe 2*. Universitas Diponegoro. Semarang
- Hadi, U. 2009. *Antibiotic Usage and Antimicrobial Resistance in Indonesia*. Universitas Airlangga.Surabaya
- Handoko, T & Suharto, B. 2012. *Insulin, Glukagon dan Anti Diabetik Oral*. Dalam Farmakologi dan Terapi edisi kelima, Balai Penerbit FKUI. Jakarta
- Hastuti, R T. 2008. *Faktor-Faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Melitus (Studi Kasus Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta)*. Tesis Universitas Diponegoro. Semarang.
- Jankgnet,R., Lashof, A O., Gould, I M., Van De Meer, J W M. 2000. *Antibiotics use in Dutch Hospital 1991-1996*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
- Jong, D W., Sjamsuhidayat, R. 2005. *Buku ajar Fisiologi Manusia*. Edisi kedua. EGC. Jakarta
- Kakilaya, S. *Rational Medicine : Rational Use of Antibiotics*. Diakses Januari 2013 dari <http://www.rationalmedicine.org/antibiotics.htm>

- Kahuripan, A. 2009. *Analisis pemberian antibiotik berdasarkan hasil uji sensitivitas terhadap pencapaian clinical outcome pasien infeksi ulkus diabetik di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Lampung*. Majalah Ilmu Kefarmasian, vol VI, no 2, hal 75-87. Diakses mei 2013 dari <http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/article/viewArticle/1215>
- Lestari, W. 2011. *Studi Penggunaan Antibiotik Berdasarkan Sistem ATC/DDD dan Kriteria Gyssens Dibangsal Penyakit Dalam RSUP dr.M Djamil Padang*. Tesis Universitas Andalas. Padang
- Lipsky, B A. 2004. *Medical Treatment of Diabetic Foot Infections*. America: Clinical Infectious Disease. Diakses 12 Februari 2013 dari <http://cid.oxfordjournals.org>
- Manaf, A. 2009. *Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam Jilid III edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Manisha, J., Mitesh, P. Nindhi, S K., Dhara, J., Vegad. 2012. *Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcer and its antibiotic sensitivity pattern in tertiary care hospital in Ahmedabad, Gujarat*. National Journal of Medical Research, vol 2. Diakses Mei 2013 dari <http://www.ejmanager.com/mnstemps/78/78-1348495632.pdf?t=1372738606>
- Misnadiarly. 2006. *Diabetes Mellitus : Ulcer, Infeksi, Ganggren*. Populer Obor. Jakarta
- Neal, M J. 2006. *Medical Pharmacology At a Glance*. 5th ed. Diterjemahkan oleh dr. Juwalita Surapsari. Erlangga. Jakarta
- PERKENI. 2006. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*.
- Pappu A K., Sinha A., Johnson A. 2011. *Microbiological profil of diabetic foot ulcer*. Calicut Madical Journal. Diakses Mei 2013 dari [http://calicutmedicaljournal.org/2011/3/cmj2011;9\(3\)e2.pdf](http://calicutmedicaljournal.org/2011/3/cmj2011;9(3)e2.pdf)
- Permenkes. 2011. *Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik*. Kementrian Kesehatan RI. Jakarta
- Prastica, V A. 2013. *Perbedaan angka kejadian ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus dengan dan tanpa hipertensi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang*. Karya tulis ilmiah Universitas Brawijaya. Malang
- Riyanto, B. 2007. *Infeksi pada Kaki Diabetik*. Balai Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang
- Rochmah W. 2009. *Diabetes Melitus Pada Usia Lanjut*. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam, jilid III, edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta

- Rochmah W. 2009. *Diabetes Melitus Pada Usia Lanjut*. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam, jilid III, edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Santoso, M., Lian, S. & Yudi. 2006. *Gambaran pola penyakit diabetes melitus dibagian rawat inap RSUD Koja 2002-2004*. Cermin dunia Kedokteran No.150. Jakarta
- Setiabudy, R, & Gan, V. 2004. *Pengantar Antimikroba*. Dalam: Farmakologi Dan Terapi edisi 4. Balai Penerbit FKUI. Jakarta
- Siswandono & Soekardjo. 2000. *Kimia medisinal*. Airlangga press. Surabaya
- Soeatmadji, D W. 2009. *Diabetes Melitus dan Infeksi*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Soegondo, S. 1998. *Penatalaksanaan Pasien Diabetes Melitus*. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Soewondo, P. 2009. *Ketoasidosis Diabetik*. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam Jilid III edisi Kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Suyono, S. 1999. *Masalah Diabetes di Indonesia*. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi ketiga. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Tjokroprawiro, A. 2009. *Angiopati Diabetik : Makroangiopati-Mikroangiopati*. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam Jilid I edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Tjokoprawiro, A. 1998. *Diabetes Melitus Aspek Klinik dan Epidemiologi*. Universitas Airlangga. Surabaya
- Waspadji, S. 2009. *Kaki Diabetes*. Dalam : Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- Waspadji, S. 2009. *Komplikasi Kronik Diabetes: Mekanisme terjadinya, Diagnosis dan Strategi Pengelolaan*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam Jilid III edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta
- WHO. 2000. *Prevention of Diabetes Mellitus*. Technical Report Series. Geneva.
- William, C. 2003. *The Diabetic Foot*, In Ellenberg, Rifkin's, eds, Diabetes Mellitus, Sixth Edition. USA.
- Yuniftiadi, F. 2010. *Kajian rasionalitas penggunaan antibiotik di intensive care unit RSUP dr. Kariadi Semarang periode Juli–Desember 2009*. Karya Tulis Ilmiah Universitas Diponegoro. 2010.
- Yunir, EM. 2009. *Terapi Non Farmakologis pada Diabetes Melitus*. Dalam Ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Edisi kelima. Balai Penerbit FK UI. Jakarta

Lampiran 1. Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik (*Gyssens Classification*)



Gambar 11. Alur Penilaian Kualitatif Penggunaan Antibiotik (*Gyssens Classification*) (Gyssens, 2005)

Lampiran 1. Lanjutan

Keterangan:

- Kategori 0 = penggunaan antibiotik tepat/bijak
- Kategori I = penggunaan antibiotik tidak tepat waktu
- Kategori IIa = penggunaan antibiotik tidak tepat dosis
- Kategori IIb = penggunaan antibiotik tidak tepat interval pemberian
- Kategori IIc = penggunaan antibiotik tidak tepat cara/rute pemberian
- Kategori IIIa = penggunaan antibiotik terlalu lama
- Kategori IIIb = penggunaan antibiotik terlalu singkat
- Kategori IVa = ada antibiotik lain yang lebih efektif
- Kategori IVb = ada antibiotik lain yang kurang toksik/lebih aman
- Kategori IVc = ada antibiotik lain yang lebih murah
- Kategori IVd = ada antibiotik lain yang spektrum antibakterinya lebih sempit
- Kategori V = tidak ada indikasi penggunaan antibiotik
- Kategori VI = data rekam medik tidak lengkap dan tidak dapat dievaluasi

Lampiran 2. Data Pasien

Tabel 9. Data pasien infeksi ulkus diabetikum

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
1	P1	35 th	Lk	- DM tipe 2 tidak terkontrol - Ulkus pedis dextra + gangren digiti 4 dextra - Anemia ringan	161 (2JPP)	8	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazol 3 x 500 mg - Askardia 1 x 80 mg - Amitriptilin 1 x 12,5 mg - Silostazol 2 x 50 mg	debridement	27	Pulang dengan perbaikan
2	P2	25 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis sinistra - Hipertensi stage I - CKD stage III	170 (sewaktu)	25	- Ceftriaxon 1x2 gr - Novorapid 3x 6 iu - Ascardia 1x80 mg - Furosemid 1x10 mg - Amlodipin 1x5 mg - Lansoprazol 1x30 mg - Asam folat 1x5 mg - Neurodex 1x1		15	Pulang dengan perbaikan
3	P3	51 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ukus et digiti 2 pedis sinistra	321 (sewaktu)	3	- Ceftriaxon 1x2 gr - Novorapid 3x8 iu - Neurodex 1x1		14	Pulang dengan perbaikan
4	P4	70 th	pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus et pedis sinistra	286 sewaktu	10	- metronidazole 3x500 mg - cefotaxim 2x1 gr		20	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				- bronkopneumonia			- amlodipin 1x5 mg - lasix 2x2 amp - codipront exp 3x1 caps - benovite 1x1 - levemir 1x 8 iu - meropenem 2x1 gr			
5	P5	63 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis sinistra - Anemia sedang	238 sewaktu	11	- Ceftriaxon 1x2 gr - Amitriptilin 1x12,5 mg - Novorapid 3x8 iu - Parasetamol 3x500 mg - Ciprofloxacin 2x100 mg		10	Pulang dengan perbaikan
6	P6	47 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis sinistra	195 sewaktu	2	- Cefotaxim 2x1 gr - Novorapid 3x6 iu - Parasetamol 3x500 mg - Ntr 1x1 - Ascardia 1x80 mg - Levemir 1x10 iu - Meropenem 2x 1 gr - Fluoxetine 1x10 mg		15	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
7	P7	56 th	Lk	- Penurunan kesadaran ec hipoglikemia - Sepsis ec ulkus diabetik - DM tipe 2 tdk terkontrol	21 sewaktu	4	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x 200 mg - Dexamethason inj 3x1 amp - Metronidazol 3x500 mg - NTR 1x1 - Parasetamol 3x500 mg - Fluconazol 1x150 mg - Novorapid 3x8iu - Merepenem 2x1 gr		47	Pulang dengan perbaikan
8	P8	42 th	Lk	- DM tipe tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis dextra - Hipertensi stage I	383 2jpp	27	- Ceftriaxon 1x2 g - Dexametason inj 3x5 mg - Parasetamol 3x500 mg - Captopril 2x12,5 mg - Metronidazole 3x500 mg - Meropenem 2x1 gr - Novorapid 3x10 iu - Levemir 1x12 iu	debridement	32	Pulang dengan perbaikan
9	P9	51 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Gangren et pedis n cruris	332 sewaktu	8	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Ciprofloxacin 2x200 mg	debridement	16	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				ec DM tipe 2 - Sepsis ec ulkus pedis dextra			- Ntr 1x1 - Levemir 1x10 iu - Novorapid 3x6 iu - Ceftazidin 2x1 gr - Simvastatin 1x20 mg			
10	P10	47 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis sinistra - Hipertensi stage II - CKD stage II	291 Sewaktu	3	- Cefotaxime 2x1 gr - Cilostazole 2x50 mg - Ascardia 1x80 mg - Metronidazole 3x500 mg - Novorapid 3x8 iu - NTR 1x1 - Valsartan 1x80 mg - Lansoprazole 1x30 mg - Ciprofloxacin 2x100 mg - Amoxicilin 3x 675 mg	debridement	15	Pulang dengan perbaikan
11	P11	59 th	Pr	- DM tipe 2 tidak terkontrol - Ulkus DM	240 2jpp	5	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ascardia 1x80 mg - Novorapid 3x8 iu - Ntr 1x1 - Meropenem 2x1 gr		24	pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
12	P12	64 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis dextra & sinistra - Anemia ringan	454 sewaktu	2	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Novorapid 3x8 iu - Parasetamol 3x500 mg - Ascardia 1x80 mg - Ntr 3x1 - Ciprofloxacin 3x500 mg - Ramixal 1x12,5 mg - Amlodipin 1x5 mg		36	Pulang dengan perbaikan
13	P13	70 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis - Hematemesis melena	200 sewaktu	10	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Meropenem 2x1 gr - NTR 3x1 - Kalnex 3x1 - Vit K 3x1 - Gastofer 2x1 - Azytromycin 1x500 mg	debridement	40	Pulang dengan perbaikan
14	P14	58 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Gangren pedis ec neuropati DM - Hiponatremi	285 sewaktu	20	- Ceftriaxon 2x1 gr - Ranitidin 2x150 mg - Novorapid 3x8 iu - Levemir 1x10 iu	Amputasi	16	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				- Anemia ringan						
15	P15	54 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik - Neuropati DM - Hipertensi stage I	147 sewaktu	10	- Ceftriaxon 2x1 gr - Metformin 2x50 mg - Ntr 3x1 - Captopril 2x12,5 mg - Levemir 1x6 iu - Novorapid 3x 8 iu		16	Pulang dengan perbaikan
16	P16	47 th	Lk	- Asites - DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus cruris - Anemia	183 sewaktu	10	- Curcuma 3x1 - Spironolakton 1x100 mg - Metronidazole 3x500 mg - Novorapid 3x 8 iu - Cefotaxim 3x2 gr		41	meninggal
17	P17	56 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis dextra - Hipoglikemi berat	221 sewaktu	1,5	- Cefotaxim 2x1 gr - Ascardia 1x80 mg - Lansoprazol 1x30 mg - Ntr 1x1 - Metronidazole 3x500 mg - Meropenem 2x1 gr	Debridement	18	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
18	P18	58 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Gangren digiti II pedis sinistra	562 Sewaktu	10	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Lovorapid 3x10 iu - Ascardia 1x80 mg - Amitriptyline 1x12,5 mg	Debridement	18	Pulang dengan perbaiki
19	P18	61 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetikum	228 Sewaktu	10	- Ceftriaxon 1x2 gr - Levemir 1x10 iu - Azetromisin 1x500 mg - Lansoprazole 1x30 mg - Ascardia 1x80 mg		6	meninggal
20	P20	57	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik et pedis sinistra	396 sewaktu	1	- Cefotaxim 2x1 gr - Novorapid 3x8 iu - Ascardia 1x80 mg - Lansoprazole 1x30 mg - NTR 3x1 - Lantus 1x12 iu - Metformin 3x500 mg - Silostazol 2x50 mg - Alprazolam 1x0,5 mg - Metronidazole 3x500 mg		35	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
21	P21	47	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Ulkus cruris sinistra	335 Sewaktu	12	- Ceftriaxon 1x gr - Novorapid 1x8 iu - Amlodipin 1x10 mg - Ascardia 1x80 mg - Ntr 3x1	Debridement	15	Pulang dengan perbaikan
22	P22	59	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik et pedis dextra	211 Sewaktu	7	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Ascardia 1x80 mg - Ntr 1x1 - Loprezole 1x30 mg - Vomeron 3x 1 amp		4	Pulang dengan perbaikan
23	P23	50 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabet et pedis bilateral - Hipertensi stage II	411 Sewaktu	8	- Ceftriaxon 1x2 gr - Capopril 2x25 mg - Hct 1x25 mg - Tramadol 3x50 mg - Novorapid 3x8 iu - Amlodipin 1x5 mg		12	Pulang dengan perbaikan
24	P24	28 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Ulkus et digiti pedis	239 2jpp	<1	- Cefotaxim 2x1 gr - Captopril 1x12,5 mg - Glimipirid 1x1 mg		11	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				- Hipertensi stage I - Candidiasis dg infeksi sekunder			- Novorapid 1x8 iu - Levemir 1x8 iu			
25	P25	52 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Gangren diabetik	260 sewaktu	14	- Novorapid 3x6 iu - Ceftriaxon 1x2 gr - Valsartn 1x80 mg - Lasix 1x40 mg	Amputasi	15	Pulang dengan perbaikan
26	P26	60 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetikum et coli dextra et pedis sinistra - Hiponatremi etc low intake	250 Sweaktu	19	- Novorapid 3x8 iu - Ceftrixon 1x2 gr - Parasetamol 3x500 mg		19	Pulang dengan perbaikan
27	P27	58 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Ulkus et digiti 2 manus 5	260 Sewaktu	5	- Cefotaxim 2x1 gr - Novorapid 3x6 iu - Parasetmol 3x500 mg - Ntr 2x1 - Metformin 3x500 mg		5	Pulang dengan perbaikan
28	P28	39 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik	236 sewaktu	6	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ntr 3x1 - Metformin 3x500 mg		23	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
							- HCT 1x12,5 mg - Novorapid 3x8 iu			
29	P29	47 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Selulitis regio femur dextra	428 Sewaktu	17	- Ceftriaxon 1x2 gr - Novorpid 3x8 iu - Parasetamol 3x500 mg - Simvastatin 1x20 mg - Ascardia 1x80 mg - Lansprazol 1x30 mg - Metronidazol 3x500 mg - Levemir 1x8 iu	Debridement	30	Pulang dengan perbaikan
30	P30	63 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus pedis sinistra	650 Sewaktu	10	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ambroxol 3x 30 mg - Lansoprazole 1x30 mg - Sukralfat 3x1 cth - Asam folat 1x5 mg - Levemir 1x8 iu - Novorapid 1x6 iu		14	Pulang dengan perbaikan
31	P31	50 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Ulkus pedis sinistra	301 Sewaktu	4	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Dexametason 3x1 amp		31	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				- CKD			- Lasix 1x10 mg - Asam folat 1x5 mg - Bicarbonat 3x5 mg - Novorapid 3x10 iu - Levemir 1x8 iu			
32	P32	50 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol overweight - Ulkus pedis dextra - Anemia sedang	220 sewaktu	8	- Ceftriaxon 1x2 gr - Parasetamol 3x500 mg - Novorapid 3x8 iu		24	Pulang dengan perbaikan
33	P33	52 th	Pr	- Penurunan kesadaran - Gangren pedis dextra - Hiperglikemia - Sepsis ec gangren	460 Sewaktu	7	- Drip ansulin - Ceftriaxon 1x2 gr - Dexametason 3x5mg - Lansoprazol 1x30 mg - Asam folat 1x5 mg - Levemir 1x14 iu - Novorapid 3x10 iu - Ascardia 1x80 mg		9	meninggal
34	P34	49 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus et digity 1manus dextra	156 Sewaktu	2	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ramipril 1x5 mg - Diltiazem 1x30 mg	Debridement	27	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
				- Hipertensi stage II			- Neurodex 3x1 tab - Interhistin 3x50 mg - Novorapid 3x8 iu - Ramipril 1x10 mg - Ascardia 1x80 mg - Alprazolam 1x0,5 mg - Co amoxyclav 3x625 mg			
35	P35	46 th	Lk	- DM tipe 2tdk terkontrol - Ulkus et pedis dextra	182 sewaktu	4	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ntr 3x1 - Levemir 1x12 iu - Novorapid 3x 8iu - Ascardia 1x80 mg - Co amoxyclav 3x625 mg	debridement	15	Pulang dengan perbaikan
36	P36	63 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus - Hiponatremi	105 sewaktu	10	- Ceftriaxon 1x gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Novorapid 3x8 iu - Parasetamol 3x500 mg - Ambroxol syr 3xC1 - Aspilet 2x8 mg - Loprezol 1x30 mg - Brain act 2x500 mg		29	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
							- Piracetam 3x100 mg			
37	P37	53 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik	584 sewaktu	3	- Ceftriaxon 1x2 gr - Sistenol 1x500 mg - Curcuma 3x1 tab - Novorapid 3x 14 iu - Levemir 1x6 iu - Tiazid 2x200 mg		16	meninggal
38	P38	79 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol baru dikenal - Ulkus e manus sinistra - Hiponatremi	320 Sewaktu	<1	- ceftriaxon 1x2 gr - parasetamol 3x500 mg - ntr 2x1 tab - insulin 3x8 iu - ksr 3x500 mg - ascardia 1x80 mg - meropenem 2x1 gr - levemir 1x10 iu		15	Pulang dengan perbaikan
39	P39	56 th	Pr	- DM tipe 2 terkontrol - sepsis ec ulkus pedis dextra - hipertensi grade I - anemia ringan	448 sewaktu	4	- ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - amlodipin 1x10 mg - valsartan 1x160mg		27	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
40	P40	48 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis dextra sinistra - Hiponatremi	509 sewaktu	24	- ceftriaxon 2x2 gr - metronidazol 3x500 mg - Ciprofloxacin 2x200 mg - parasetamol 3x500 mg - ambroxol syr 3xC1 - dexamethason 3x5 mg		11	Pulang dengan perbaikan
41	P41	54 th	Lk	- Abses et pedis dextra ec DM tipe 2 baru dikenal - TB paru duplex	424 Sewaktu	<1	- ceftriaxon 1x2 gr - metronidazol 3x500 mg - Ntr 1x1 - Parasetamol 3x500 mg - Ambroxol 3xcth II - Novorapid 3x8 iu - Levemir 1x10 iu		11	Pulang dengan perbaikan
42	P42	53 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus DM pedis sinistra	413 sewaktu	4	- Ceftriaxon 2x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Metronidazol 3x500 mg - Ascardia 1x80 mg - Furosemid 1x4 mg - Candesartan 1x8 mg	debridement	13	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
43	P43	57 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus diabetik planta pedis sinistra - Hipertensi stage II	440 sewaktu	<1	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Novorapid 3x8 iu - Ramipril 1x5 mg - Amlodipin 1x10 mg - Amitriptilin 1x12,5 mg - Ascardia 1x80 mg	debridement	20	Pulang dengan perbaikan
44	P44	55 th	Pr	- Syok sepsis ec ulkus DM - Penurunan kesadaran ec hipoglikemia	239 sewaktu	1	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Metronidazol 3x500 mg - Dexametason 3x5 mg - Parasetamol 3x500 mg		5	meninggal
45	P45	59 th	Pr	- Ulkus diabetik et pedis sinistra	353 puasa	5	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazol 3x500 mg - Insulin 3x8 iu - Ntr 1x1	Debridement	13	Pulang dengan perbaikan
46	P46	54 th	Lk	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis dextra	238 sewaktu	15	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Dexametason 3x5 mg - Ambroxol 3xC1	Amputasi	48	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
							<ul style="list-style-type: none"> - Parasetamol 3x500 mg - Levemir 1x12 iu - Novorapid 3x8 iu - Meropenem 2x1 gr - Amitriptilin 1x12,5 mg 			
47	P47	43 th	Pr	<ul style="list-style-type: none"> - DM tipe 2 tdk terkontrol - Sepsis ec ulkus pedis dextra - Anemia ringan 	300 Sewaktu	2	<ul style="list-style-type: none"> - Cefotaxim 2x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg - Dexametason 3x5 mg - Parasetmol 3x500mg - Ntr 3x1 - Gentamisin 2x60 mg - Kalnex 3x1 - Vit K 3x1 - Vit C 3x1 - Novorapid 3x6 iu - Levemir 1x8 iu 		21	Meninggal
48	P48	56 th	Lk	<ul style="list-style-type: none"> - DM tipe 2 tdk terkontrol - Selulitis DM 	184 Sewaktu	20	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxon 1x2 gr - Lasix 2x1 amp - Ascardia 1x80 mg - Metformin 2x 500 mg - Ramixal 1x10 mg 	Debridement	10	Pulang dengan perbaikan

No.	P	U (th)	JK	Diagnosa saat masuk	GD (gr/dl)	LD (th)	terapi	Tindakan	LOS (Hari)	Ket Pulang
							- Spinorolakton 1x12,5 mg			
49	P49	63 th	Pr	- Ulkus pedis sinistra ec DM tipe II	402 sewaktu	5	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Ascardia 1x80mg - Lansoprazol 1x30 mg - Novorapid 3x8 iu - Ntr 3x1	Debridement	25	Pulang dengan perbaikan
50	P50	49 th	Pr	- DM tipe 2 tdk terkontrol - Ulkus DM et pedis dextra - Bronkopneumoni duplex	250 Sewaktu	3	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazol 3x500 mg - Stomacer 2x20 mg - Inpepsa 3xC1 - Vometa 3x10 mg - Ambroxol 3xC1 - Novoapid 3x8 iu	Debridement	23	Pulang dengan perbaikan

Keterangan:

P : Pasien

U : Usia (tahun)

JK : Jenis Kelamin

GD : Gula Darah

LD : Lama Diabetes

LOS : *Lenght of Stay* (lama rawatan)

Lampiran 2. Lanjutan

Tabel 10. Data penggunaan Antibiotik dan hasil kultur mikroba pada pasien infeksi Ulkus Diabetik

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
1	P1	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazol 3 x 500 mg	iv iv	24/9/11 24/9/11	20/10/11 20/10/11	25 25	<i>P.aeruginosa</i> (26/9/11)	Amx-clav		-	-	-	-
2	P2	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	26/4/11	11/5/11	15	-	-	-	-	-	-	-
3	P3	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	20/8/11	2/9/11	14	-	-	-	-	-	-	-
4	P4	- Metronidazole 3x500 mg - Cefotaxim 2x1 g	Iv Iv	12/1/12 12/1/12	20/1/12 20/1/12	8 8	<i>P.aeruginosa</i> (21/1/12)	Meropenem	- Meropenem 2x1 gr - Cefotaxim 2x1 gr	Iv Iv	21/1/12 31/1/12	30/1/12 6/2/12	9 7
5	P5	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	13/7/11	19/7/11	6	<i>Klebsiella</i> (20/7/11)	- Ciprofloxacin - Gentamycin - Netilmycin	- Ciprofloxacin 2x100 mg	iv	20/7/11	25/7/11	5
6	P6	- Cefotaxim 2x1 gr	iv	11/11/11	18/11/11	8	<i>S. aureus</i> (16/11/11)	- Ampicilin + sulbactam - Smtx + trimetorpin - Gentamycin - Netilmycin - Meropenem	- Meropenem 2x1 gr	iv	19/11/11	24/11/11	5

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
7	P7	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x 200 mg - Metronidazol 3x 500 mg	Iv Iv Iv	3/6/12 3/6/12 3/6/12	28/6/12 28/6/12 28/6/12	25 25 25	<i>P.aeruginosa</i> (20/6/12)	- Meropenem	- Meropenem 2x1 gr	iv	29/6/12	21/7/12	22
8	P8	- ceftriaxon 1x2 gr - metronidazol 3x500 mg	Iv iv	29/11/11 7/12/11	11/12/11 12/12/11	12 6	<i>P.aeruginosa</i> (5/12/11)	- Smtx+tmp - Gentamycin - Meropenem	- Meropenem 2x1 gr	iv	12/12/11	31/12/11	15
9	P9	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv iv	11/4/11 11/4/11 11/4/11	22/4/11 22/4/11 25/4/11	11 11 14	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (15/4/11)	- Netilmycin - Cefazidim (int)	- Cefazidim 2x1 gr	iv	23/4/11	27/4/11	5
10	P10	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazole 3x500 mg	Iv Iv	8/9/11 8/9/11	28/9/11 28/9/11	20 20	<i>Proteus spp</i> (24/9/11)	- Amp+sulba - Smtx+tmp - Gentamycin - Ciprofloxacin - Netylmicin	- Ciprofloxacin 2x100 mg - Amoxicylin 3x675 mg	Iv iv	27/9/11 27/9/11	3/10/11 3/10/11	7 7
11	P11	- Ceftriaxon 1x2 gr	iv	14/1/11	22/1/11	8	<i>P.aeruginosa</i> (20/1/11)	- Meropenem	- meropenem 2x1 gr	iv	23/1/11	7/2/11	14

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
12	P12	- ceftriaxon 1x2 gr - metronidazol 3x500 mg	Iv Iv	9/2/13 9/2/13	21/2/13 21/2/13	13 13	<i>E.colli</i> (14/2/13)	- Amp+sulba - Gentamycin - Ciprofloxacin - netilmycin - sulba+cefo	- Ciprofloxacin 2x200 mg	po	22/2/13	16/3/13	23
13	P13	- ceftriaxon 1x2 gr - ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv	7/7/12 7/7/12	11/7/12 11/7/12	5 5	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (12/7/13)	- Netilmycin - Meropenem	- Meropenem 2x1 gr - Ceftriaxon 1x2 gr - Azytromycin 1x500 mg	Iv Iv Po	12/2/12 23/2/12 28/2/12	22/2/12 16/3/12 16/3/12	11 21 16
14	P14	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	3/3/13	18/3/13	16		-	-				
15	P15	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	12/7/11	28/7/11	16	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> 23/7/11	Netilmycin	-				
16	P16	- Cefotaxim 3x2 gr - Metronidazole 3x500 mg	Iv Iv	25/9/11 25/9/11	16/10/11 16/10/11	21 21			-				
17	P17	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazole 3x500 mg	Iv iv	11/1/11 11/1/11	18/1/11 11/1/11	8 8	<i>Staphylococc</i> <i>us aureus</i> (16/1/11)	- Meropenem - Netilmycin	- Meropenem 2x1 gr	Iv	19/1/11	28/1/11	10
18	P18	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol	Iv Iv	6/12/11 6/12/11	24/12/11 24/12/11	18 18	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i>	- Gentamycin - Meropenem	-				

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
		3x500 mg					(12/12/11)						
19	P19	- Ceftriaxon 1x2 gr - Azytromisin 1x500 mg	Iv Po	19/11/11 19/11/11	25/11/11 25/11/11	6 6			-				
20	P20	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	19/4/11	8/5/11	20	<i>S. aureus</i> (22/4/11)	- cefotaxim - cefoperazon	- Cefotaxim 2x1 gr - Metronidazol 3x500 mg	Iv iv	19/4/11 9/5/11	8/5/11 24/5/11	20 15
21	P21	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	18/5/12	2/6/12	14			-				
22	P22	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg	Iv Iv	1/3/11 1/3/11	4/3/11 4/3/11	4 4			-				
23	P23	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	1/6/12	11/6/12	11			-				
24	P24	- Cefotaxim 2x1 gr	iv	3/12/11	14/12/11	11			-				
25	P25	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	22/3/11	7/4/11	15			-				
26	P26	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	11/01/12	30/01/12	19	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (19/1/12)		-				
27	P27	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	2/1/12	7/1/12	5			-				
28	P28	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	13/5/11	6/6/11	23	<i>Proteus spp</i> (14/5/11)	- ampicilin - ampi+sulba - smtx+tmp - cefotaxim	- Ceftriaxon				

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
								- Ciprofloxacin - ceftriaxon - netilmycin - cefoperazon					
29	P29	- ceftriaxon 1x2 gr - metronidazol 3x500mg	Iv Iv	26/1/13 26/1/13	2/3/13 28/1/13	30 3	-		-				
30	P30	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	18/01/11	01/02/11	14			-				
31	P31	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv	30/4/11 30/4/11	31/5/11 31/5/11	31 31	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (2/5/11)	- meropenem	-				
32	P32	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	21/6/11	15/7/11	24			-				
33	P33	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x100 mg	Iv Iv	25/11/11 25/11/11	04/12/11 04/12/11	9 9			-				
34	P34	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	13/2/12	25/3/12	12	<i>S. aureus</i> (23/3/12)	- Ampi-sulba - amox-clav - eritromisin - smtx+tmp - netilmycin	- CoAmoxyclav 3x625 mg	Po	26/3/12	10/4/12	14
35	P35	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	5/4/11	11/4/11	7	<i>S. aureus</i> (7/4/11)	- kloramfenikol - smtx+tmp	- CoAmoxyclav 3x625 mg	Po	12/4/11	19/4/11	8

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
								- netilmycin - amox+clav					
36	P36	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv	25/11/11 25/11/11	23/11/11 23/11/11	29 29	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (3/11/11)	- meropenem	-				
37	P37	- Ceftriaxon 1x2gr	Iv	11/10/12	27/10/12	16			-				
38	P38	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	22/11/12	30/11/12	9	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (29/11/12)	- ampi+sulba - netilmycin - meropenem	- Meropenem 2x1 gr	Iv	1/12/12	6/12/12	6
39	P39	- Ceftriaxon 1x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv	19/2/13 19/2/13	16/3/13 8/3/13	28 19	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (25/2/13)		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	1/3/13	8/3/13	8
40	P40	- Cetriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv iv	6/3/13 6/3/13 6/3/13	16/3/13 16/3/13 16/3/13	11 11 11			-				
41	P41	- Ceftriaxon 1x2 gr - Metronidazol 3x500 mg	Iv Iv	6/2/13 6/2/13	16/2/13 16/2/13	11 11			-				
42	P42	- Ceftriaxon 2x2 gr - Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv Iv	24/2/13 24/2/13	8/3/13 8/3/13	11 11			-				

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	24/2/13	8/3/13	11							
43	P43	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	23/1/13	13/2/13	20			-				
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	23/1/13	13/2/13	20							
44	P44	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	27/2/13	3/3/13	5			-				
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	27/2/13	3/3/13	5							
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	iv	27/2/13	3/3/13	5							
45	P45	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	17/11/11	30/11/11	16			-				
		- Meronidazol 3x500 mg	iv	17/11/11	30/11/11	16							
46	P46	- Ceftriaxon 1x2gr	Iv	19/12/11	27/12/11	8	<i>Klebsiella</i>	- Netilmycin	- Meropenem 2x1 gr	Iv	28/12/11	15/1/12	17
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	iv	19/12/11	27/12/11	8	<i>spp</i> (28/12/11)	- Meropenem					
47	P47	- Cefotaxim 2x2 gr	Iv	1/11/11	14/11/11	14	<i>Proteus Spp</i>	- gentamisin	- gentamisin	Iv	15/11/11	22/11/11	7
		- Ciproflosasin 2x200 mg	Iv	1/11/11	14/11/11	14	(14/11/11)		2x60mg				
48	P48	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	22/1/11	1/2/11	11	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> (29/1/11)	- amp+sulba - gentamisin - ceftriaxon					

No	P	Antibiotik empiris	rute	mulai	stop	Lama (hari)	Hasil kultur/ tanggal	Antibiotik sensitive	Antibiotik setelah kultur	rute	mulai	Stop	Lama
								- ceftazidin - netilmycin					
49	P49	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	2/6/12	27/6/12	25			-				
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	2/6/12	27/6/12	25							
50	P50	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	28/9/11	21/10/11	23	<i>Klebsiella</i>	-	-				
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	28/9/11	21/10/11	23	<i>spp</i> (4/10/11)						

Keterangan:

Amx : Amoxicylin

Clav : Clavulanat Acid

Amp : Ampicilin

Sulba : Sulbalactam

Smtx : Sulfametoxazol

Tmp : trimetoprim

Cefo : Cefoperazon

Lampiran 3. Hasil Penelitian

Tabel 11. Data kualitas penggunaan antibiotik

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
1	P1	- Cefotaxim 2x1 gr	iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitiv yaitu amoxicilin-clavulanat
		- Metronidazol 3 x 500 mg	iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitiv yaitu amoxicilin-clavulanat
2	P2	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
3	P3	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
4	P4	- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Cefotaxim 2x1 g	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	Iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
		- Cefotaxim 2x1 gr	iv	D	IVa	Cefotaxim tidak sensitiv terhadap hasil kultur mikroba
5	P5	- Ceftriaxon 1x2 g	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x100 mg	iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
6	P6	- Cefotaxim 2x1 gr	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	iv	D	IVc	Terdapat antibiotik sensitive yang lebih murah
7	P7	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x 200 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x 500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
8	P8	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
		- metronidazol 3x500 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	iv	D	IVc	Terdapat antibiotik sensitive yang lebih murah
9	P9	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ceftazidin 2x1 gr	iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
10		- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazole 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x100 mg	iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
		- Amoxicylin 3x675 mg	iv	U	V	Antibiotik ini digunakan tanpa diketahui indikasi penggunaannya
11	P11	- Ceftriaxon 1x2 gr	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	Iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
12	P12	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x200	Po	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
13	P13	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- meropenem 2x1 gr	iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
		- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	D	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, meropenem & netilmycin
		- azytromycin 1x500 mg	po	U	V	Antibiotik ini digunakan tanpa diketahui indikasi penggunaannya

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
14	P14	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
15	P15	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, yaitu netilmycin
16	P16	- Cefotaxim 3x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazole 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
17	P17	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazole 3x500 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	Iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
18	P18	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
19	P19	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Azytromisin 1x500 mg	Po	U	V	Antibiotik ini digunakan tanpa diketahui indikasi penggunaannya
20	P20	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	D	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, cefotaxim & cefoperazon
21	P21	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
22	P22	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
23	P23	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
24	P24	- Cefotaxim 2x1 gr	iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
25	P25	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
26	P26	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur tidak diketahui antibiotik sensitive

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
27	P27	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien.
28	P28	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
29	P29	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- metronidazol 3x500mg	Iv	E	0	Antibiotik empiris diberikan selama 3 hari.
30	P30	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
31	P31	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, yaitu meropenem
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, yaitu meropenem
32	P32	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
33	P33	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Ciprofloxacin 2x100 mg	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
34	P34	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Co-Amoxyclav 3x625 mg	Po	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
35	P35	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Co-Amoxyclav 3x625 mg	po	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
36	P36	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, yaitu meropenem
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IVa	Berdasarkan hasil kultur, ada antibiotik yang sensitive, yaitu meropenem
37	P37	- Ceftriaxon 1x2gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
38	P38	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	iv	D	IVc	Ada antibiotik sensitive yang lebih murah
39	P39	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	U	V	Antibiotik ini digunakan tanpa diketahui indikasi penggunaannya
40	P40	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
41	P41	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
42	P42	- Ceftriaxon 2x2 gr	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	E	0	Hasil klinis menunjukkan adanya perbaikan kondisi pasien
43	P43	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
44	P44	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
45	P45	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meronidazol 3x500 mg	iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
46	P46	- Ceftriaxon 1x2gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Meropenem 2x1 gr	Iv	D	IVc	Ada antibiotik sensitive yang lebih murah

No.	P	Antibiotik empiris	rute	Tipe terapi	Kategori Gyssens	Keterangan
47	P47	- Cefotaxim 2x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Ciprofloxacin 2x200 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Gentamycin 2x60 mg	Iv	D	0	Antibiotik definitif telah diberikan sesuai hasil kultur
48	P48	- ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IVa	Terdapat antibiotik yang sensitive dibandingkan ceftriaxon
49	P49	- Ceftriaxon 1x2 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
50	P50	- Cefotaxim 2x1 gr	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.
		- Metronidazol 3x500 mg	Iv	E	IIIa	Antibiotik empiris diberikan utk jangka waktu 48-72 jam.



Lampiran 3. Lanjutan

Tabel 12. Kuantitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M Djamil Padang

Antibiotik	Rute	Kode ATC	DDD/ 100 pasien-hari
Amoxicilin	Parentral	J01CA04	1,410
Amoxicilin-Clavulanat acid	Parentral	J01CR02	1,095
Cefotaxim	Parentral	J01DD01	12,040
Ceftriaxon	Parentral	J01DD04	58,010
Meropenem	Parentral	J01DH02	10,846
Azithromycim	Oral	J01FA10	2,653
Gentamycin	Parentral	J01GB03	0,348
Ciprofloxacin	Oral	J01MA02	0,915
Ciprofloxacin	Parentral	J01MA02	2,189
Metronidazole	Parentral	P01AB01	30,547

Lampiran 3. Lanjutan

Tabel 13. Kualitas penggunaan antibiotik pada pasien infeksi ulkus diabetik di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr.M Djamil Padang berdasarkan kategori Gyssens

Kategori Gyssens	Jumlah	Persentase %
0	36	34,61
I	0	0
IIa	0	0
IIb	0	0
IIc	0	0
IIIa	48	46,15
IIIb	0	0
IVa	12	11,53
IVb	0	0
IVc	4	3,84
IVd	0	0
V	4	3,84
VI	0	0